FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960-1961

312

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre SOUBAYROL
Né le 22 Octobre 1932 à PARIS (12ème)

Présentée et soutenue publiquement le : 28 AVR 1961

L'INTERET de l'ASIATICOSIDE dans le TRAITEMENT de CERTAINES PLAIES

Président : Monsieur G. BROUET, Professeur

Faculté de Médecine de Paris

Année 1960-1961

THESE pour le DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre SOUBAYROL

Né le 22 octobre 1932 à PARIS - (12ème)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

"L'INTERET de l'ASIATICOSIDE dans le TRAITEMENT de CERTAINES PLAIES"

Président : Monsieur G. BROUET, Professeur.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN A., BENARD H., BULLIARD H., CADENAT F., CHABROL E., CHAMPY C., DEBRE R., GASTINEL P., GUILLAIN G., HALPHEN E., HAZARD R., HEUYER G., LANTUEJOUL P., LAROCHE G., LEVY-SOLAL E., LIAN C., LOEPER M., MARION G., MATHIEU P., MOCQUOT P., MONDOR H., MONOD R., MOREAU R., OLIVIER E., PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET C., STROHL A., TANON L.

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR : ..... Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS A.-
Anatomie Pathologique	DELARUE J.-
Anesthésiologie	BAUMANN J.-
Biochimie Médicale	JAYLE M.F.-
" " (Pr. à titre personnel)	ETTORI J.-
" " (Pr. à titre personnel)	SCHAPIRA G.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT P.-
Biologie Médicale	FAUVERT R.-
" " (Pr. à titre personnel)	BOURLIERE F.
Cancérologie Médicale et Sociale	BERNARD J.-

./...

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN A., BENARD H., BULLIARD H., CADENAT F., CHABROL E., CHAMPY C., DEBRE R., GASTINEL P., GUILLAIN G., HALPHEN E., HAZARD R., HEUYER G., LANTUEJOUL P., LAROCHE G., LEVY-SOLAL E., LIAN C., LOEPER M., MARION G., MATHIEU P., MOCQUOT P., MONDOR H., MONOD R., MOREAU R., OLIVIER E., PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET C., STROHL A., TANON L.

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR : ..... Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS A.-
Anatomie Pathologique	DELARUE J.-
Anesthésiologie	BAUMANN J.-
Biochimie Médicale	JAYLE M.F.-
" " (Pr. à titre personnel)	ETTORI J.-
" " (Pr. à titre personnel)	SCHAPIRA G.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT P.-
Biologie Médicale	FAUVERT R.-
" " (Pr. à titre personnel)	BOURLIERE F.
Cancérologie Médicale et Sociale	BERNARD J.-

./...

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON.H -

Clinique cardiologique (Broussais ..... MOUQUIN M.-

Cliniques Chirurgicales ...
- Beaujon ..... SICARD A.-
- Cochin N.
- Hôtel Dieu PATEL J.-
- Pitié CORDIER G.-
- Saint-Antoine GOSSET J.-
- Salpêtrière MOULONGUET P.-
- Tenon LORTAT-JACOB J-L.

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades).. FEVRE M.-

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) .....MERLE d'AUBIGNE R.-

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) .... GAUDART-D'ALLAINES (F. de).

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..... MATHEY J.-

Clinique Endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT J.-

Clinique de génétique médicale (Enfants Malades) ..... LAMY M.-

Clinique Gynécologique (Broca) ..... FUNCK-BRENTANO P.-

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St. Louis) ..... DEGOS R.-

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... CATHALA J.-

Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard) ..... MOLLARET P.-

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste. Anne) ..... DELAY J.-

Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER J.-

Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... MARCHAL G.-

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... N.

Cliniques Médicales .....
- Boucicaut ..... LENEGRE G.-
- Broussais ..... SOULIE P.-
- Cochin ..... JUSTIN-BESANCON L.-
- Hôtel Dieu ..... BARIETY M.-
- Pitié ..... DREYFUS G.-
- Saint-Antoine ..... KOURILSKY R.-
- Cochin ..... BROUET G.-

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) DEBRAY C.-

./...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550206_0003

Clinique Médicale Propédeutique (Broussais) ..... GENNES L. (de).-
Clinique Médico-Sociale du diabète sucré et des maladies de la Nutrition (Hôtel Dieu) ..... DEROT M.-
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID M.-
Clinique Neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN R.-
Cliniques Obstétricales ..... (Baudelocque ..... LACOMME M.-
(Foch (Suresnes) ..... MERGER R.-
Clinique Obstétricale et Gynécologique (Port Royal) ..... VARANGOT J.-
Clinique Ophtalmologique (Hôtel Dieu) ..... RENARD G.-
Clinique Oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY M.-
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St. Vincent de Paul) ..... LELONG M.-
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE J.-
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BERNARD E.-
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX L.-
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE F.-
Clinique stomatologique (Pitié) ..... DECHAUME M.-
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... N.
Clinique Thérapeutique Médicale (St. Antoine) ..... LEMAIRE A.-
Clinique Urologique (Cochin) ..... N.
Embryologie ..... GIROUD A.-
" (Pr. à titre personnel)..... TUCHMANN-DUPLESSIS H.-
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de).-
Histologie ..... VERNE J.-
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... TURPIN R.-
Hygiène et médecine préventive ..... JOANNON P.-
" " " (Pr. à titre personnel) ..... DEPARIS M.-
Médecine du Travail ..... DESOILLE H.-
Médecine Légale ..... PIEDELIEVRE R.-
Microbiologie (Bactériologie et virologie) ..... FASQUELLE R.-
Parasitologie ..... GALLIARD H.-
" (Pr. à titre personnel) ..... BRUMPT L-C.-

./...

	MM.
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE R.-
" " (Pr. à titre personnel)	LAURENCE G.-
Pathologie Exotique	LAVIER G.-
Pathologie Expérimentale et Comparée	MERKLEN F-P.-
Pathologie Médicale	MILLIEZ P.-
Pathologie Respiratoire	TURIAF F.-
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN G.-
Pharmacologie	CHEYMOL J.-
" (Pr. à titre personnel)	LEVY J. (Mlle).-
Physiologie	BINET L.-
" (Pr. à titre personnel)	BARGETON D.-
" " " "	PARROT J.-
Physiologie et Pathologie Obstétricale	LEPAGE F.-
Physique Médicale	DOGNON A.-
" (Pr. à titre personnel)	DJOURNO A.-
Radiologie Médicale	DESGREZ H.-
Technique Chirurgicale et Chirurgie Expérimentale	LEGER L.-
Thérapeutique	CONTE M.-

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL C.-
	COUINAUD C.-
	OLIVIER G.-
Anatomie Pathologique.	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
	BUSSER F.-
	GOUYGOU Ch.-
	ORCEL L.-
	PAILLAS J.-

	MM.
Anesthésiologie	VOURC'H G.-
Bactériologie	BARBIER P.-
	CHRISTOL D.-
	TOURNIER P.-
Biochimie médicale	DESGREZ P.- (Pr. s.ch)
	POLONOSKI J.- (m. conf.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports. :	PLAS F.-

./...

	MM.
Carcinologie	DENOIX P.- MATHE G.-
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT B.-
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD G.-
Hématologie	BILSKI-PASQUIER G. DAUSSET J.-
Histologie	COUJARD R. pr.s.ch. MAROIS M.- RACADOT J.-
Hydrologie	CORNET A.-
Hygiène	BOYER J. pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN R.- DUPONT V.-
Médecine Légale...	DEROBERT L. pr.s.ch. HADENGUE A.- FOURNIER E.- GUENIOT M.-
Médecine du travail....	ALBAHARY C.-
Neurologie	LHERMITTE F.-
Obstétrique	GRANJON A.- HERVET E.- LE LORIER G.- MORIN P.- MUSSET R.- ROBEY M.- THOYER-ROZAT J.-

	MM.
Ophtalmologie	BREGEAT P.- SARAUX H.-
Orthopédie	JUDET R.- RAMADIER J.-
Oto-rhino-laryngologie...	DEBAIN J.-
Parasitologie	CHABAUD A.-
Pathologie-Chirurgicale	BARCAT. J.- BINET J-P.- CAUCHOIX J.- CHATELIN C.L.- DUBOST Ch.- DUBOST Cl.- FAUREL J.- FLABEAU F.- GERMAIN A.- LOYGUE J.- MERCADIER.- PERROTIN J.- ROBERT H.- THOMERET G.-
Pathologie Exotique...	SCHNEIDER J.-
Pathologie expérimentale	CROSNIER J.- HARTMANN L.- LOEPER J.- MAURICE J.- RICHET G.-

./...

	MM.
hologie Médicale	AUSSANNAIRE M.-
	BOUR H.-
	BOUVIER J.-
	BOUVRAIN Y.-
	BRICAIRE H.-
	BRISSAUD H.-
	BROCARD H.-
	BUGE A.-
	CASTAIGNE P. m.conf.
	CATINAT J.-
	CONTAMIN F.-
	COURY C.-
	FREZAL J.-
	HOUSSET E.-
	LAROCHE Cl.-
	LESOBRE R.-
	MACREZ C.-
	NICK J.-
	PEQUIGNOT H. pr.s.ch.
	ROYER P.-
	WOLFROMM R.-
iatrie - riculture	JOSEPH R.-
	MANDE R.-
	MOZZIGONACCI P.-
	POLONOVSKI C.-
	ROSSIER A.-
rmacologie	BOISSIER J.-
	LECHAT P.-
siologie	DEJOURS P.-

	MM.
Physique Médicale	GOUGEROT L. m.conf. pr. s. ch.
	KELLERSHOHN
Pneumo-Phtisiologie..	KREIS B.-
Psychiatrie	PICHOT P.-
Psychiatrie infantile	DUCHE D.-
Rhumatologie	DELBARRE F.-
Stomatologie	CERNEA P.-
	CHAPUT A. (Mme) m.c.agr.
	GRELLET M.-
Thérapeutique	CHASSAGNE P.-
	LAMOTTE M.-
Urologie	QUENU L.-

./...

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE.-	Clinique Ophtalmologique	DESVIGNES P.- OFFRET G.-
Clinique Chirurgicale	ABOULKER P.- AMELINE A.- pr.s.ch. HUGUIER J.- OLIVIER C.- PADOVANI P.- POILLEUX F.- ROUX M.- VERNE J-M.-	Clinique Oto-rhino-laryngologique	MADURO R.-
		Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE R.-
		Clinique Psychiatrique .	BARUK H.-
Clinique Médicale ...	DOMART A.- PERRAULT M.- RAMBERT P.- THIEFFRY S.-	Clinique urologique	KUSS R.-
		Médecine Légale	GAULTIER.
Clinique Obstétricale	GRASSET J.- MAYER M.- RAVINA J.-		

./...

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY P. Pr.s.ch.
Pathologie Chirurgicale ..... RUDLER J. Pr.s.ch.

V.- Chargés de cours d'hygiène scolaire et universitaire .. (BOLTANSKI E.-
)LAUNAY G.

Secrétaire général de la faculté ..... M. LENA J.-
Secrétaires ..... Mme BEURLAND H., Mlle CHAINTREUIL G., Mme ROCHE L.-

Conservateur en chef ..... M. le Dr. HAHN A.-
Conservateur ..... Mlle DUMAITRE P.-

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET J., FORGET F.-
Mlles LAURENT H., LE NOIR C
QUIEVREUX E.-

-:-

A MON PERE ET A MA MERE

En modeste témoignage d'amour filial
et de reconnaissance pour tous les
sacrifices consentis.

A MA FEMME

En témoignage de mon immense amour.

A MA FILLE.

A MES ONCLES ET TANTES.

A TOUS LES MIENS.

AU COMMANDANT KUPFER.

A TOUS MES AMIS.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BROUET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En hommage très respectueux.

Comme témoignage de ma profonde admiration.

A MON MAITRE

Le Docteur Alphonse ABAZA

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Médecin-Chef de l'Hôpital de Villeneuve Saint-Georges

Officier de la légion d'honneur.

Qui m'a guidé avec bienveillance tout au long de mes études et qui m'a inspiré cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon hommage respectueux et de ma profonde reconnaissance.

A MON MAITRE

Le Docteur DEROME

Membre de la Société de Pédiatrie de Paris

Chef du Service de Pédiatrie de l'Hôpital

de Villeneuve Saint-Georges.

qui m'a dirigé dans les chemins
de cette discipline et m'a facilité
l'étude clinique de ce travail.

Pour le remercier de son enseignement aussi riche que profondément humain.

A TOUS MES PROFESSEURS

Qui, à des titres divers,
m'ont guidé de leurs avis
éclairés.

En hommage respectueux.

Je tiens à remercier ici, très vivement, les Laboratoires LAROCHE NAVARRON, qui m'ont procuré très aimablement la documentation et ont mis à ma disposition l'échantillonnage nécessaire à l'expérimentation.

[illegible] DE LYACIATICOSIDE

[illegible] DE TRAITEMENT DE CONTAINES PLAIES

-:-

INTRODUCTION

La cicatrisation des plaies, et en particulier celle des ulcères de jambe, pose toujours un problème difficile et justifie l'un des soucis majeurs de la recherche scientifique.

Pour obtenir une bonne cicatrisation, il faut qu'un tissu de bourgeonnement, formé à partir du tissu conjonctif, offre un terrain solide à la restauration épidermique, dernière étape du processus de complète réparation.

L'éventualité de plaies infectées impose un premier geste thérapeutique : antibiose systématique dans les formes sévères, ou antiseptiques courants (alcool - éther - eau oxygénée) dans les cas banaux, jusqu'au retour à l'aspect propre de la plaie, condition d'efficacité des traitements dits cicatrisants appliqués le plus souvent avec repos au lit.

Après les résultats favorables, mais combien inconstants, que l'on a observés chez les malades traités par des pommades aux vitamines, aux extraits embryonnaires, placentaires, tissulaires, après les espoirs souvent déçus de techniques particulières par usage de bandes spéciales, il nous a paru intéressant d'apporter notre contribution à l'étude d'un nouveau corps, original par ses propriétés pharmacodynamiques et son action cicatrisante plus particulièrement élective par voie générale, avec des possibilités d'utilisation sous régime ambulatoire.

Il s'agit de l'asiaticoside, extrait d'une plante très répandue dans l'île de Madagascar, dans les îles de la Sonde et aux Indes : la "Centella Asiatica".

./...

L'objet de cette thèse est de reprendre d'abord les données antérieures qui ont conduit à la recherche et à l'isolement du principe actif. La synthèse que nous présentons ensuite, après nos expérimentations cliniques personnelles, tend à mettre en évidence l'efficacité et l'innocuité d'un produit qui apparaît aujourd'hui, malgré les incertitudes de son mécanisme d'action, comme une "biothérapie eutrophique" de la cicatrisation.

Nous étudierons successivement :

- l'historique
- la botanique
- la chimie
- la physiologie
- l'utilisation.

Nous rapporterons nos observations et nous terminerons par une discussion suivie de conclusions.

-:-

./...

HISTORIQUE

Selon certains auteurs, c'est à l'époque antique des sorciers qu'il faudrait remonter pour y reconnaître, après un examen difficile de documents anciens, les témoignages des premières utilisations empiriques de "Centella Asiatica" et des espèces voisines dans le traitement des plaies torpides et plus particulièrement lépreuses.

Quelles furent les méthodes choisies et grossièrement appliquées au cours des siècles par la médecine populaire ? Nos investigations ne nous ont pas permis de les décrire avec certitude.

Il semble cependant que la plupart des traitements ont eu pour principal objectif le moyen de tromper un dépistage systématique et d'éviter ainsi la condamnation aux méthodes inhumaines de la léproserie. Maquiller les plaies par des emplâtres, des vésicants d'improvisation facile, n'était-ce pas la seule ressource de liberté provisoire pour le lépreux traqué ?

Ce n'est qu'au début du siècle dernier qu'apparaissent les premières certitudes de traitements mieux conduits avec Centella Asiatica, déjà préférée de ses espèces voisines pour ses propriétés cicatrisantes éprouvées.

Par application locale du suc de la plante, par absorption buccale du produit de macération de celle-ci dans l'eau, par association des deux méthodes, le traitement des plaies lépreuses devient enfin efficace et des améliorations spectaculaires, voire des guérisons, sont enregistrées, à Madagascar surtout.

A l'époque de la conquête d'Algérie, un médecin nivernais, le Docteur A. MARTIN, installé dans le pays depuis quelques années, utilise

l'extrait "total" de Centella Asiatica et l'administre exclusivement par voie orale chez des malades atteints de lupus. Les succès qu'il rapporte s'ajoutent à ceux déjà obtenus dans la lèpre.

Entre 1852 et 1856, deux savants français, A. BOILEAU et le pharmacien de la marine J. LEPINE publient, à Pondichéry, les résultats de leurs expérimentations. Ces travaux, qui n'ont pu être retrouvés, ont été mentionnés par C. DARUTY de GRANDPRE dans le remarquable mémoire d'ensemble qu'il a publié en décembre 1887.

Nous devons à J. LEPINE les premières données sur la composition chimique de Centella Asiatica, mais contrairement à ce que croyait l'auteur, le principe actif de la plante n'est pas cette huile essentielle, la "vellarine", d'identification certaine, mais dépourvue d'action cicatrisante et par surcroît toxique. Le pharmacien militaire BONTEMS devait le prouver beaucoup plus tard, en 1941, en isolant à Madagascar un polyoside, l'asiaticoside, principe actif réel de Centella Asiatica.

Nos connaissances sur la plante et ses propriétés furent enrichies, au cours du siècle dernier et jusqu'en 1890 par les travaux de :

- A. HUNTER, en 1855 à Madras.
- F.J. WARING dans l'édition de la célèbre "Pharmacopeia of India".
- W.A. JAYESINGHA, chirurgien à Ceylan, en 1885.
- H. MARTIN, en 1887 : travaux sur le lupus érythémateux.
- DEVERGIE et CAZENAVE, de l'Hôpital Saint-Louis à Paris : publication sur les eczémas rebelles (avant 1890).

En 1884, la plante était inscrite au Codex français, et c'est au R.P. CALLET, à DANDOUAU et HECKEL que l'on doit, au début de notre siècle, son classement sur catalogue et d'utiles précisions sur

ses emplois, d'après la pharmacopée malgache.

Il ne semble pas que la dernière décade du siècle précédent ait apporté d'intéressants développements aux travaux antérieurs, pas plus d'ailleurs que la période comprise entre 1915 et 1930 où il n'est pas encore question d'une utilisation, même épisodique, d'un corps nouveau isolé à partir de la plante et représentant un principe actif de celle-ci.

C'est en 1935 que Pierre BOITEAU, Directeur du Parc Botanique et Zoologique de Tananarive, et A.R. RATSIMAMANGA, après un inventaire minutieux de la pharmacopée malgache, ouvrent la voie à de nouveaux et nombreux travaux.

Le Docteur GRIMES, Médecin-Chef du Service de Prophylaxie de la lèpre, à Madagascar, traite d'abord ses malades, en 1937, avec des macérations et des extraits. Sept ans plus tard, il utilise la substance cristallisée, l'asiaticoside, isolée par BONTEMS en 1941, comme nous l'avons rapporté plus haut, et publie avec P. BOITEAU en 1947.

Les études botaniques de P. BOITEAU, en 1938 et 1945: les travaux pharmacologiques de BONTEMS, publiés en 1942 et les années suivantes; les recherches chimiques de DEVANNE et RAZAFIMAHERY en 1942, celles de P. BOITEAU, BUZAS, LEDERER, POLONSKY d'une part, et FREREJACQUE d'autre part, dans la même année 1949; l'expérimentation clinique de A. SARACINO à l'Institut du Cancer à Villejuif et la publication qui a suivi, en 1948, avec P. BOITEAU; enfin, le rapport publié en 1949 sous les signatures de P. BOITEAU, DUREUIL et RATSIMAMANGA : autant d'étapes franchies, autant d'acquisitions précieuses qui ont permis de compléter, entre 1950 et 1960, un dossier déjà riche de connaissances confirmées.

Qu'il nous soit permis, pour cette dernière décade à peine à son terme, de rappeler ici :

- les travaux biologiques, physiologiques, expérimentaux et cliniques de A.R. RATSIMAMANGA, P. BOITEAU et leurs collaborateurs : HALLER, NIGEON-DUREUIL, COSTES-SODIGNE.

- les travaux chimiques de Madame J. POLONSKY et sa remarquable thèse de la Faculté des Sciences, à Paris en 1952.

- la publication de THIERS, FAYOLLE, BOITEAU, RATSIMAMANGA en 1957.

- celle de Madame BOELY et RATSIMAMANGA en 1958 (observations cliniques d'ulcères variqueux traités dans le Service du Professeur Lucien LEGER).

- celle de LANGUILLON sur la lèpre, en 1959.

- celle de J. LOEPER et RAMEIX sur les escarres.

- les récentes expérimentations italiennes de : Guido FARRIS et M. FINCATO.

- l'application gynécologique de BORY et CAPLIER.

- enfin le travail de J. PEYRESBLANQUES sur l'application ophtalmologique, publié en octobre 59.

Il serait inexcusable de terminer cette reconstitution historique sans rendre respectueusement hommage aux enseignements que nous ont valu tout particulièrement les travaux du

Professeur A. Rakoto RATSIMAMANGA, Directeur de Recherches au C.N.R.S., Haut Représentant de Madagascar en France, et récemment nommé Premier Membre Africain du Conseil de l'UNESCO.

Pour conclure, disons avec lui et Pierre BOITEAU que si la connaissance de l'asiaticoside a été utilement acquise, "c'est grâce

./...

à une étude systématique et en collaboration menée à la fois par des médecins, des botanistes, des physiologistes et des chimistes que nous le devons".

-:-

BOTANIQUE

De la famille des ombellifères et rattachée à la tribu des hydrocotyles, "Centella Asiatica" n'a été identifiée qu'après une longue période de recherches et de confusions.

Les caractéristiques botaniques de la plante et des espèces voisines ont fait l'objet d'examens minutieux sur les spécimens de l'herbier du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, grâce au concours aimable du Professeur H. HUMBERT, Directeur du Laboratoire de Phanérogamie. Ce n'est qu'en 1945 que Pierre BOITEAU, dans sa remarquable publication, pouvait rapporter une étude complète sur l'utilisation comparée des différentes espèces.

La plante dont on extrait, dans ses parties jeunes, le principe actif l'Asiaticoside, est l'espèce "Centella Asiatica (L) Urban, variété typica", ainsi décrite dans la Flora brasilliensis de Martius.

I. - DESCRIPTION

C'est une plante vivace, herbacée, polymorphe, émettant de nombreux stolons. Les feuilles sont tantôt insérées en rosette serrée, sur une tige plus ou moins courte, dans les endroits ensoleillés, tantôt longues de quelques centimètres parmi les herbes ou à l'ombre. Elles sont réniformes et émarginées au sommet, ou suborbiculaires, ou oblongues-elliptiques.

Le pétiole peut être deux, cinq, dix, voire quinze fois plus long que la feuille, selon l'exposition. Dans les expositions ensoleillées, le pétiole, les stolons, et même dans certains cas le limbe foliaire prennent une coloration rouge, due à la production d'une anthocyane.

./...

Les fleurs sont très petites: elles comprennent :

- un ovaire infère à deux carpelles;
- un calice tronqué, très court, sans dent:
- cinq pétales roses violacés ovales:
- cinq étamines épigynes alternipétales, styles courts.

Le fruit (diakène) est orbiculaire, disciforme, très comprimé latéralement, à méricarpes réticulés portant sept côtes assez proéminentes.

La graine est à péricarpe dur, sans vittae.

II. - SYNONYMIE

Il serait long et fastidieux de donner ici la liste complète des 27 espèces voisines de Centella Asiatica (L) Urban. Le lecteur intéressé peut retrouver cette liste dans la publication de P. BOITEAU et A.R. RATSIMAMANGA, Thérapie 1956, 11, n°1, p.125.

III. - VARIETES et REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Dans l'espèce Centella Asiatica (L) Urban, on a reconnu trois variétés :

1°) La variété "typica", que l'on a prise comme type de description, se retrouve depuis l'Asie Méridionale jusqu'à Madagascar.

2°) La seconde variété est "Abyssinica". Elle présente des feuilles suborbiculaires, avec des dents plus atténuées.

Sa zone d'extension se situe dans l'Afrique Equatoriale et Tropicale, et est limitée au Nord par une ligne passant par le Sénégal et l'Etiopie, et au Sud par la Province du Cap.

./...

3°) La dernière variété est "Floridana". Elle se caractérise par des feuilles souvent plus longues que larges, à dents nettement marquées, deltoïdes. Sa zone d'extension se situe d'une part du Sud des Etats-Unis jusqu'au Chili, à la République Argentine et à l'Uruguay, y compris les Iles de la Mer des Antilles, d'autre part en Océanie Tropicale.

IV. - NOMENCLATURE

Il est très difficile de la donner complète. Nous voudrions toutefois citer quelques noms, pour permettre aux lecteurs intéressés de reconnaître plus facilement la plante.

Il s'agit :

- en Français : "Centelle Asiatique";
- en Anglais : "Asiatic Penny Wort";
- en Allemand : "Asiatischer Wassernabel";
- en Malgache : "Talapétraka", "Loviantsahona"

(Que l'on nous pardonne de ne pas donner les six noms en cette langue).

- en Témoul : "Vallaraï" ou "Vellarai" dont J. LEPINE a tiré le nom "Vellarine".

Enfin, les scientifiques l'appellent quelquefois :

- "Centella Madagascariensis", ou "Trisanthus Cochinchinensis".

./...

V. - VALEUR THERAPEUTIQUE COMPAREE des VARIETES

Nous avons vu qu'il existait trois variétés, chacune d'elles comprenant également plusieurs formes biologiques :

- La variété "typica", celle sur laquelle ont été effectués tous les travaux cités, est d'origine indienne ou malgache et peut faire ainsi apparaître des différences plus ou moins importantes dans la composition chimique et, éventuellement, dans l'efficacité thérapeutique.

- La variété "Abyssinica", qui n'a fait l'objet d'aucune publication.

- Quant à la variété "Floridana", elle n'aurait pas d'action thérapeutique élective contre la lèpre, mais les malades traités bénéficieraient tout de même d'une légère amélioration, si l'on doit en croire une lettre de H. CAPITAINE en Guadeloupe, communiquée par SOUBEIRAN, en 1856, à la Société Botanique de France.

-:-

./...

DONNEES CHIMIQUES

-:-

I. - COMPOSITION CHIMIQUE DE "CENTELLA ASIATICA"

Les constituants de Centella Asiatica sont de valeur inégale.

La "Vellarine", isolée par J. LEPINE vers 1852, est en fait inactive et toxique comme nous l'avons déjà dit.

C'est "l'asiaticoside", isolé en 1941 par BONTEMS, qui représente le principe actif réel de la plante, qui renferme en outre :

- des tanins;
- des sucres libres;
- des mucilages;
- des résines;
- une anthocyane et une substance qui est vraisemblablement une saponine.

II. - CARACTERES et COMPOSITION CHIMIQUE de l'ASIATICOSIDE

L'Asiaticoside a la formule brute suivante :

$$C_{48} H_{78} O_{19}$$

Jusqu'en 1949 on a cru qu'il s'hydrolysait sous l'action des acides et des alcalins en un aglycone, l'acide asiatique, et quatre sucres : deux glucoses et deux rhamnoses.

./...

A cette époque, FREREJACQUE montra qu'en fait l'hydrolyse ne donnait que trois sucres, deux D-glucoses et un L-rhamnose. Cette erreur était liée à la grande hygroscopicité de l'asiaticoside.

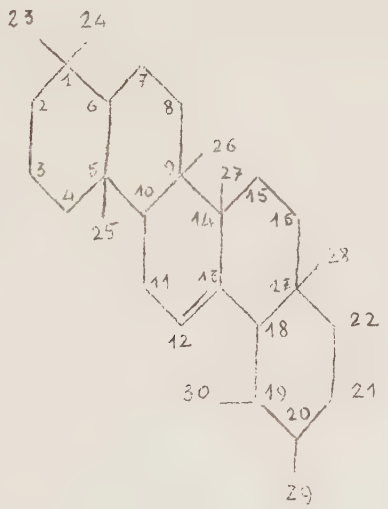
L'acide asiatique se présente en fines aiguilles brillantes, incolores, fondant à 300 - 305°C après s'être sublimé à partir de 240°.

Très peu soluble dans l'eau, il est :

- faiblement soluble dans l'éther à chaud;
- soluble dans l'acide acétique, la pyridine et surtout les acides éthylique et méthylique.

Il est dextrogyre (α) J = + 53° dans la pyridine. Il a été identifié par Madame J. POLONSKY à l'acide trihydroxy 2 - 3 - 23, ursène 12 - 13, oïque 28.

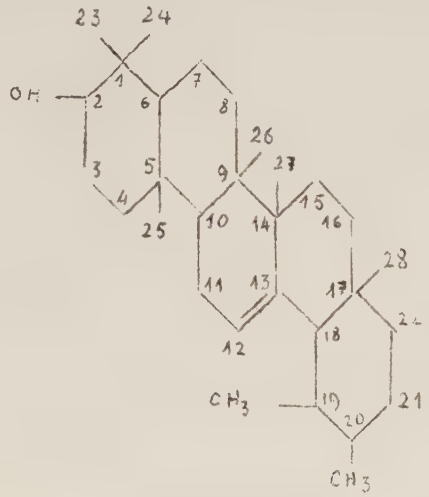
Le noyau de base est l'Ursène, composé par cinq cycles carbonés avec une double liaison en 12 - 13 :



URSÈNE

./...

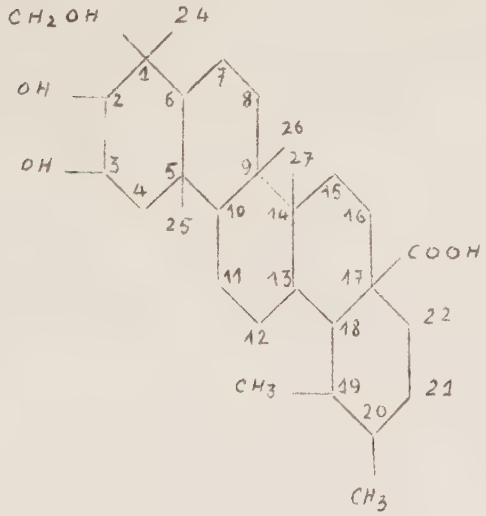
L' α -amyrine possède une fonction OH en 2 et 2 CH3 en 19 et 20.



α - Amyrine

L'acide asiatique possède en plus de l'α Amyrine :

- une fonction acide COOH en 28.
- une fonction alcool primaire CH_2OH en 23.
- une fonction glycol 1 - 2 en 2 et 3.



Acide Asiatique

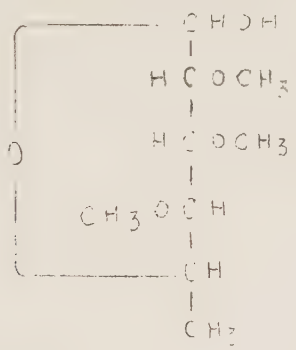
./...

L'acide asiatique est donc un triterpène pentacyclique de la série α - amyrine.

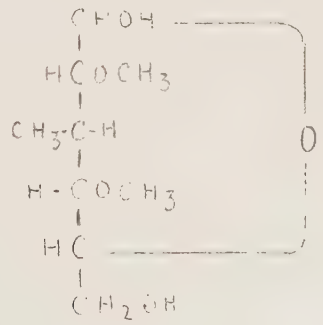
C'est en 1959 que Madame J. POLONSKY, E. SACH et E. LEDERER en effectuant leurs analyses sur le perméthylasiaticoside, ont établi finalement la constitution chimique de la partie glucidique de l'asiaticoside. Ils ont confirmé qu'il s'agissait de trois sucres : deux glucoses et un rhamnose, et ont montré que les sucres sont fixés sur le carboxyle de l'acide asiatique, la fonction carboxylique de l'acide estérifiant la fonction alcool d'un des sucres. L'asiaticoside est donc plus un ester qu'un glucoside.

En soumettant l'Asiaticoside à l'action de l'hydrure de Na et de bore, il a été établi, que le premier sucre lié à l'aglycone est un glucose, puis par chromatographie, que la séquence des oses est linéaire. Toujours par chromatographie ont été identifiés :

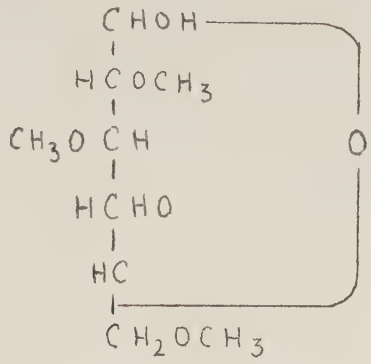
- le tri-O-méthyl-2-3-4-L-Rhamnose :



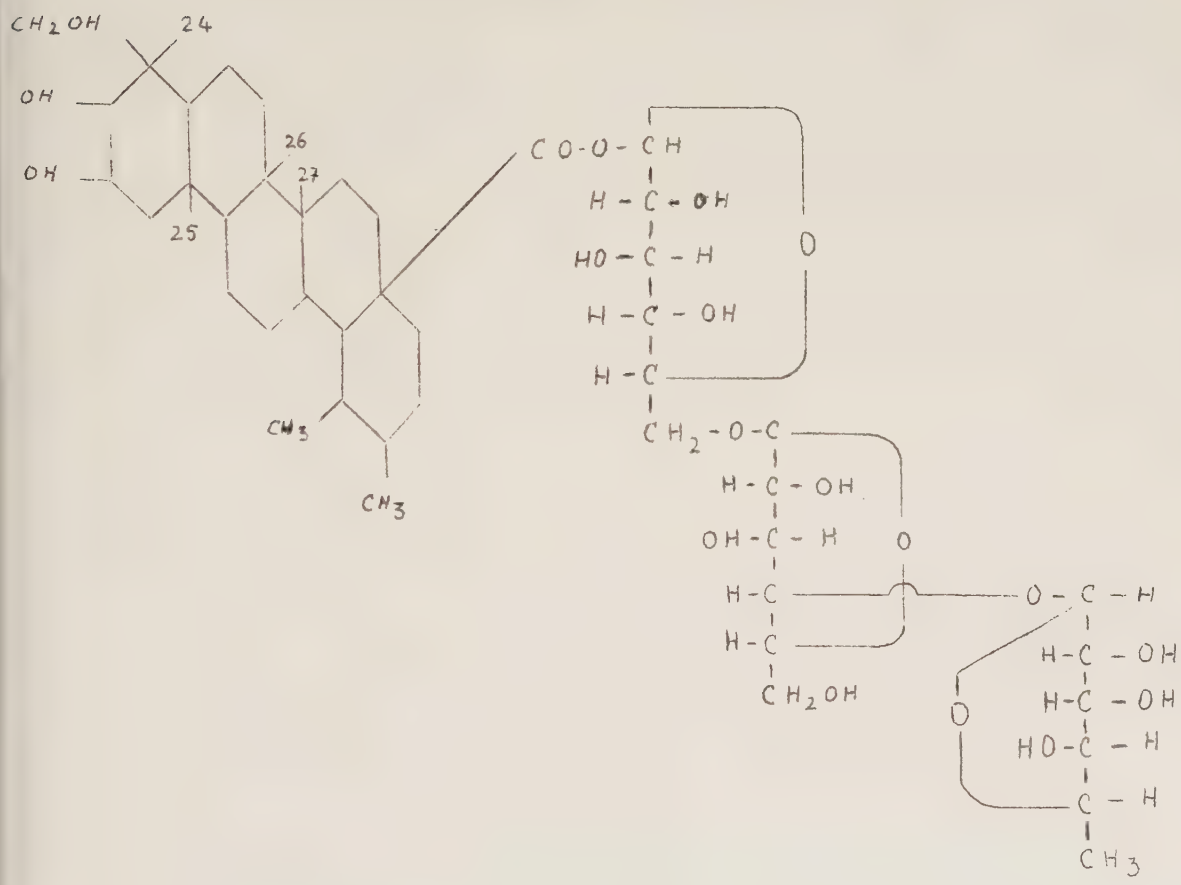
- puis le tri-O-méthyl-2-3-4 D glucose :



- et enfin le tri-O-méthyl-2-3-6-D-glucose :



Connaissant les sucres et ayant fixé leur séquence linéaire, on a pu donner la formule complète de l'Asiaticoside :



./...

L'asiaticoside se présente sous forme de cristaux groupés "en branche de genêts". Incolore, fondant à 235 - 238°, il est :

- insoluble dans l'eau;
- peu soluble dans l'alcool;
- soluble dans l'alcool à 60%, l'acide acétique et la pyridine.

III. - REACTIONS CARACTERISTIQUES de l'ASIATICOSIDE

Par ses sucres, l'Asiaticoside réduit la liqueur de Fehling. Comme les acides triterpéniques, il donne les réactions de Naller (chlorure de trionyle additionné de 0,01 pour 100 de chlorure d'antimoine (virage au violet) et de Liebermann (anhydride acétique additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré - coloration en rose, puis rouge). L'Asiaticoside cristallisé donne avec l'acide sulfurique concentré une coloration violette caractéristique.

Enfin, pour terminer, disons que les solutions hydro-alcooliques d'Asiaticoside ont la curieuse propriété de précipiter de ses solutions aqueuses, pourtant très stables, la polyvynilpyrrolidone (Tween 80).

IV. - METHODES D'EXTRACTION

L'extraction se fait à partir de la plante fraîche ou sèche, par dissolution dans l'alcool à 60%, en présence de carbonate de Ca. Les substances gênantes sont déféquées par le sous-acétate de plomb et l'excès de plomb est éliminé par un courant de SH_2.

Après concentration du liquide alcoolique, l'Asiaticoside cristallise à température de la salle. Il est purifié par dissolution dans de l'alcool méthylique et l'acétate et donne alors en milieu aqueux de beaux cristaux purs.

Il existe également des procédés industriels que nous ne décrirons pas.

./...

V. - SUBSTANCES VOISINES

Si le corps le plus voisin de l'Asiaticoside est un triterpène, l'acide centoïque, ne différant de l'acide asiatique que par un hydroxyle, le groupe de corps le plus intéressant à comparer est celui des saponines dérivées de la β -Amyrine. Au point de vue chimique, nous trouvons ici un noyau triterpénique et une constitution acidique vraie. Au point de vue physiologique, un pouvoir hémolytique et congestif important et une grande toxicité.

L'Asiaticoside apparaît au contraîre comme l'ester d'un acide triterpénique lié à des sucres, et comme un produit de très faible toxicité dont l'application thérapeutique est originale.

-:-

./...

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES EXPERIMENTALES

-:-

Elles seront étudiées en respectant le plan suivant :

- 1. - Action sur l'animal sain;
- 2. - Action bactériostatique:
- 3. - Action sur le système réticulo-endothélial;
- 4. - Action sur la cornée;
- 5. - Action sur la germination des plantes;
- 6. - Action hormonale;
- 7. - Conclusion.

1. - ACTION sur l'ANIMAL SAIN

Dans cette étude, il apparait d'emblée que les résultats obtenus chez l'animal sain, correspondent bien aux phénomènes observés lors de l'application thérapeutique du produit, chez l'homme. En effet, l'injection intra-musculaire du produit cristallisé, mis en suspension, provoque :

- un épaississement de la peau, qui rappelle l'épidermisation obtenue, en thérapeutique, par exemple, dans les ulcérations;

./...

- un accroissement des phanères:
- un afflux de sang au niveau du tissu conjonctif (ce qui explique, en thérapeutique, les petites hémorragies constatées lorsqu'un bourgeonnement actif commence à se manifester):
- enfin, une leucocytose, qui peut être locale ou générale, et une hypersécrétion des muqueuses.

Ces expériences, effectuées chez les animaux de laboratoire habituels (lapin, souris, cobaye, rat), ont donné des résultats similaires.

En conclusion, cette action sur l'animal sain semble bien démontrer qu'il existe un lien étroit entre l'action physiologique du produit et son action thérapeutique. Il reste à rechercher le véritable mécanisme d'action du produit, ce que nous tenterons dans les chapitres suivants, malgré les difficultés des problèmes posés.

II. - ACTION BACTERIOSTATIQUE

On a vu dans la reconstitution historique qui précède, que l'Asiaticoside avait été très utilisé dans la lèpre, avec des résultats certains. La ressemblance, bien connue, du bacille de Hansen et du bacille de Koch - tous deux acido-alcoolo résistants - a suggéré que l'Asiaticoside pouvait avoir une action sur les bacillémies tuberculeuses. C'est le Docteur A. MARTIN, modeste praticien d'Algérie, qui a traité avec succès les deux premiers lupus tuberculeux. Depuis, des observations ont été publiées, notamment celles de BOITEAU et SARACINO. Devant ces résultats on a pensé que l'Asiaticoside avait peut-être une action bactériostatique sur le bacille de Koch, d'où les travaux suivants :

./...

- a) Action "in vitro"

La présence d'un milieu imposait l'emploi d'un corps soluble dans ce milieu. C'est la raison pour laquelle on a employé une solution d'oxyasiaticoside, que l'on a mise en présence du bacille de Koch. Le développement du bacille s'effectua tout d'abord à une vitesse normale, quelquefois, elle fut même accélérée, puis apparut une inhibition nette de la culture avec une concentration de 0,015mg/ml. Les résultats favorables de ces travaux ont été confirmés par J. AESCHLIMANN, du département de New-Jersey.

- b) Action "in vivo"

L'étude de l'action bactériostatique de l'Asiaticoside in vivo offrait, évidemment, un intérêt plus marqué, du fait des conclusions thérapeutiques que l'on pouvait en tirer. En utilisant le produit chez le cobaye,15 J. après l'inoculation, l'état général de ce dernier s'est maintenu bon, les yeux vifs, son poil soyeux, et la courbe de poids ascensionnelle. L'animal sacrifié a montré une atteinte ganglionnaire, mais de façon moins marquée que chez l'animal témoin. Au niveau de la rate, même résultat, avec semble-t-il, une légère réaction de fibrose. Résultats identiques pour le foie et les poumons.

Ainsi donc, l'action in vivo confirme les résultats de l'action in vitro. Devant cette notion, il a paru utile de faire une comparaison avec des produits dont l'action antituberculeuse est connue et indiscutable. La Dihydrostreptomycine a été choisie. Pour illustrer de façon plus nette cette confrontation nous donnerons le tableau suivant d'après les travaux de P. BOITEAU, M. NIGEON-DUREUIL, A.R. RATSIMAMANGA.

./...

nbre de jours après l'infection	Pourcentage de mortalité		
	Témoins	Dihydrostreptomycine	Oxyasiaticoside
10	40	0	0
15	80	10	12
17	100	10	12
20		60	75
24		100	100

Comme on le voit, les résultats sont sensiblement identiques, qu'il s'agisse d'oxyasiaticoside ou de dihydrostreptomycine. Toutefois, il faut noter qu'à partir du 19ème jour, la souris présente des hémorragies, qui augmentent le taux de mortalité.

En conclusion, il semblerait que l'Asiaticoside ait une action sur le bacille de Koch et celui de Hansen, action que des travaux ultérieurs préciseront peut-être, expliquant ainsi les guérisons obtenues.

Quant aux phénomènes observés dans les processus de cicatrisation, ils sont peut-être en rapport avec une action comparable à celle des biostimulines de Filatov. C'est ce que nous allons étudier.

./...

III. - ACTION sur le SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

Ainsi qu'en témoigne le tableau suivant de BOITEAU, NIGEON-DUREUIL et RATSIMAMANGA, la cicatrisation est nettement accélérée chez les animaux traités par rapport aux témoins. Cette expérience est exécutée chez des souris mâles de 25 g, chez lesquelles on a pratiqué une petite lésion.

Jour à compter de celui de la lésion:	10ème		20ème	
	I.C.	M	I.C.	M
Témoins (20 sujets)	49	20	72	40
Traités (20 sujets)	78	15	89	15

Rappelons que "M" est le pourcentage de mortalité, enfin, "I.C." représente le pourcentage de la surface recouverte, par rapport à la surface initiale de la plaie.

La vitesse de cicatrisation est très augmentée chez les animaux traités, par rapport aux témoins. Il faut donc supposer qu'une action générale du produit stimule l'organisme, rappelant ainsi les biostimulines de Filatov.

Pour plus de clarté, reprenons la théorie des facteurs biogènes. FILATOV, ophtalmologiste, faisait des greffes de cornées, et conservait ses greffons en glacière. Il fut amené, un jour, à opérer une greffe avec un greffon ayant séjourné longuement en glacière. Quel ne fut pas son étonnement de constater tout d'abord une bonne prise de la greffe, mais également une clarification nette de la zône d'opacité environnante. Donc, la greffe avait une action sur

./...

les tissus périlésionnels. Mais il constata que cette action s'étendait également à l'autre oeil. Il s'agissait donc d'une amélioration transmise par voie générale nullement due à un phénomène physique. D'ailleurs, ce phénomène de stimulation se manifestait également à distance, au niveau d'autres lésions. Ces résultats ont été également obtenus à partir d'autres tissus : peau, foie, et même graines, feuilles. FILATOV en a déduit que les corps soumis à de mauvaises conditions secrètent une substance qui leur permet de résister, et cette substance, introduite dans l'organisme provoque une stimulation de celui-ci. C'est ce que FILATOV a appelé : "les Biostimulines."

IV. - ACTION SUR LES TRAUMATISMES DE LA CORNEE

Comme nous l'avons vu ci-dessus, les biostimulines favorisent la cicatrisation, leur action se faisant par voie générale; nous avons vu également que FILATOV a utilisé, avec succès, les feuilles et les graines des plantes. L'Asiaticoside est extrait d'une plante, et donne des résultats dans la cicatrisation par un processus général. C'est pourquoi il a paru intéressant de tenter, avec ce produit, l'expérience initiale de Filatov.

A. R. RATSIMAMANGA, NIGEON-DUREUIL et P. BOITEAU ont complété cette expérience en étudiant les effets obtenus sur des cornées de lapins.

Sous anesthésie, ils ont pratiqué des plaies au niveau des cornées de tous les lapins. Un tiers furent traités par Asiaticoside, un tiers avec des cornées soumises à des températures basses pendant 7 jours, un tiers avec excipient.

Quels sont les résultats obtenus ?

./...

- 1°) Chez les témoins, la cornée est tout d'abord opaque, avec une grosse vascularisation, puis l'hyperémie disparait, la plaque opaque laisse une tache blanche, qui devient un peu plus claire, mais persiste, pendant que la cicatrisation apparaît.

- 2°) Chez les lapins traités par les facteurs biogènes et l'Asiaticoside, la cornée devient également opaque et très vascularisée, puis la plaque commence à devenir transparente pendant que peu à peu, l'hyperémie disparait. La cornée devient transparente, la cicatrisation survient, la guérison est complète.

Ainsi donc, les deux thérapeutiques ont donné un résultat identique, et c'est pour montrer cette similitude de façon plus nette que nous avons voulu présenter simultanément l'évolution des deux traitements. Tout au plus, l'Asiaticoside donne-t-il peut être une évolution plus rapide.

V. - ACTION SUR LA GERMINATION ET LA CROISSANCE DES VEGETAUX

L'action sur la cicatrisation des plaies cutanées, parallèle à l'étude précédente, constitue un des tests d'activité des biostimulines. Il en existe un autre, proposé par FILATOV : l'action sur la germination et la croissance des plantes - P. BOITEAU et A.R. RATSIMAMANGA ont fait ce travail par application temporaire, soit sur une graine inerte, soit sur une graine germée.

Dans le premier cas, la graine non germée est mise 24 heures en contact avec l'oxyasiaticoside, (employé pour sa solubilité dans l'eau) lavée et mise en culture dans l'eau stérile.

Dans le second, la graine inerte est mise à germer dans l'eau stérile, puis mise en contact avec l'oxyasiaticoside, pendant une heure, et, comme précédemment, lavée et mise en culture dans l'eau stérile.

Pour obtenir des chiffres de croissance valable, on a choisi des graines qui ont ensemble une radicule de même longueur.

Quels sont les résultats ?

- 1°) Dans le cas de graines inertes

Avec une faible concentration d'oxyasiaticoside, la vitesse de croissance est augmentée, la chlorophylle apparaît plus tôt. Avec une forte concentration, on note une très nette inhibition, et l'apparition de chlorophylle est très tardive. Par contre, il n'y a pratiquement aucune action sur la germination.

- 2°) Dans le cas de graines germées

Les résultats sont identiques. A faible concentration on a une stimulation de la croissance; à concentration élevée, il y a inhibition presque complète de la croissance, comme en témoigne le tableau suivant, exécuté d'après les résultats obtenus sur le pois. Toutes les mesures ont été prises alors que se sont écoulés quinze jours depuis l'application des trois solutions d'oxyasiaticoside.

Solutions	Longueur racine	Nombre de radicelles	Longueur tige	Nombre des entre-noeuds
Témoins (eau)	71 mm	14	22 mm	4
1/10.000	88	14	37	5
1/1.000	62	6	20	4
1/100	29	0	2	I

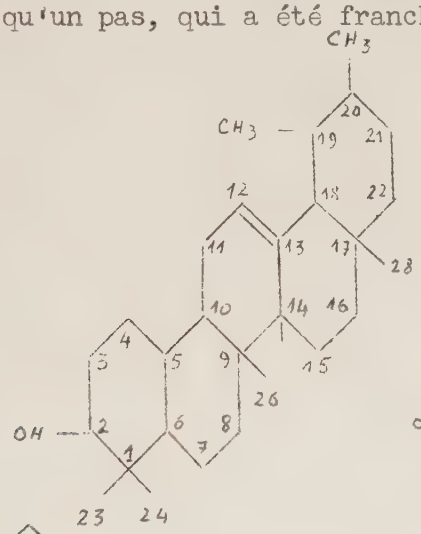
./...

En conclusion, nous pouvons dire que l'Asiaticoside facilite la croissance des végétaux à faible taux de concentration.

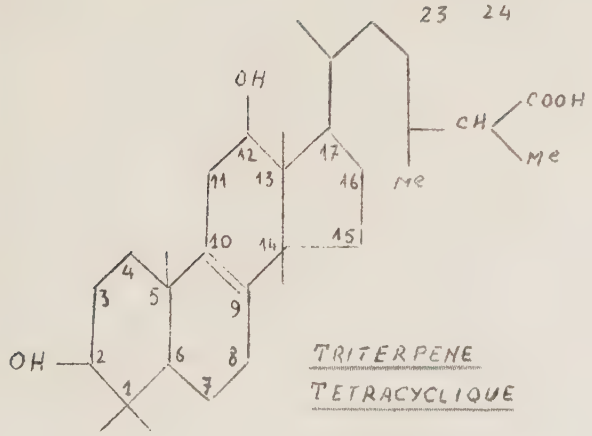
VI. - ACTION HORMONALE

On a vu dans les deux derniers chapitres que l'Asiaticoside pouvait être comparé aux biostimulines de Filatov.

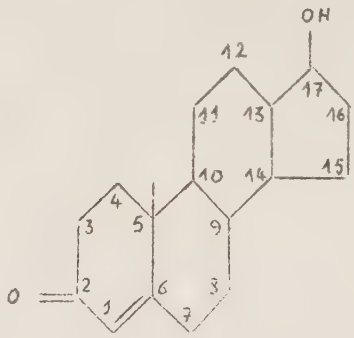
Mais ceci n'explique pas le mécanisme de l'action. On a pu imaginer qu'il s'agissait d'une action hormonale. Or, si l'on observe la formule de l'Asiaticoside, et notamment celle de α-amyrine, à partir duquel il est constitué, on est frappé par sa ressemblance avec celle des stéroïdes hormonaux: de là à voir une action hormonale à l'Asiaticoside, il n'y a qu'un pas, qui a été franchi.



α - AMYRINE



TRITERPENE TETRACYCLIQUE



TESTOSTERONE

./...

Ces travaux ont été effectués par A.R. RATSIMAMANGA, Geneviève COSTES - SODIGNE et Marie NIGEON-DUREUIL, qui ont étudié la kératinisation vaginale de la rate castrée, et l'action de l'Asiaticoside sur la résistance du rat surrénalectomisé.

- 1°) KERATINISATION VAGINALE DE LA RATE CASTREE

On castre des rates, puis, pour s'assurer de la présence d'un dioestrus, à partir du 10ème jour, on examine en frottis, au microscope, les sécrétions vaginales. Puis, à un lot, on injecte deux fois par jour, pendant deux jours, de l'Asiaticoside par voie sous-cutanée. Le jour suivant ces injections, on fait deux frottis par jour. Dès le premier jour qui suit, on note la présence de cellules kératinisées, qui traduisent l'oestrus. Mais il faut une dose de 50 microgrammes pour parvenir à ce résultat, alors qu'une fraction de microgramme d'oestradiol suffit. Si l'on fait prendre l'Asiaticoside par voie buccale (en une fois), les résultats sont identiques, mais l'oestrus survient le troisième jour. On peut donc conclure que l'Asiaticoside a une faible action oestrogénique.

- 2°) ASIATICOSIDE SUR RAT SURRENALECTOMISE

On utilise des procédés techniques, maintenant bien standardisés, pour l'étude des stéroïdes, à savoir : survie sans agression, et test de protection contre le froid.

- a) test de survie sans agression

On surrénalectomise des rats de 45 grammes, que l'on soumet à une température ambiante d'environ 20°. On leur donne du sérum physiologique. L'asiaticoside est injecté par voie sous-cutanée à la dose de 10μ, ou pris par voie buccale, à la dose de 250 microgrammes. En comparant avec des lots de

./...

rats pris comme témoins, on constate que l'Asiaticoside n'est pas actif par voie sous-cutanée, car il n'augmente pas le pourcentage d'animaux en survie, alors qu'il prolonge la vie des animaux, par voie buccale.

- b) test de protection contre le froid à 2° centigrades

Les rats surrénalectomisés de la veille, sont soumis au froid, à 2° centigrades. On leur injecte trois types de broyats, l'un de l'Asiaticoside seul, un deuxième comprenant Asiaticoside et surrénale, un troisième, enfin, contenant uniquement de la surrénale. L'Asiaticoside, employé seul, augmente la survie des rats, mais cette action cesse dès que l'on interrompt les injections. La surrénale seule a un effet identique, mais plus prolongé. Mais, nettement, le meilleur résultat est obtenu avec les deux. Donc, l'Asiaticoside a une action hormonale nette, à ce niveau, mais les auteurs, à la lueur de cette expérience, se sont demandé s'il n'apparaissait pas un nouveau produit, proche des stéroïdes, qui aurait permis de donner ces résultats.

En conclusion de ce long chapitre, nous dirons que l'Asiaticoside a des propriétés hormonales, et que cette action est peut-être due à sa transformation par l'organisme en stéroïdes, transformation intéressante puisqu'elle est capable de se faire en l'absence d'ovaires et de surrénales.

./...

VII. - C O N C L U S I O N S

Nous avons vu que l'Asiaticoside semble avoir des propriétés identiques aux biostimulines, notamment par son action sur la cornée du lapin, et la croissance des plantes. Nous avons ensuite essayé de voir si, comme FILATOV on émettait la possibilité, le mécanisme était hormonal. Nous pouvons répondre par l'affirmative. Mais cette action hormonale semble tout de même insuffisante pour expliquer les phénomènes de cicatrisation, et pour rester en accord avec cet auteur, il faut admettre que l'Asiaticoside a certainement une action sur le mésoderme, par l'intermédiaire du système réticulo-endothélial. Pour terminer, que l'on nous permette de poser cette question comme on l'a fait pour les biostimulines : l'Asiaticoside agit-il au niveau cellulaire en jouant un rôle dans les processus enzymatiques ?

-:-

./...

U T I L I S A T I O N

-:-

I. - INDICATIONS

- 1°) Toutes les plaies torpides peuvent être traitées par l'Asiaticoside. Nous avons retenu dans ce travail

  - ulcères de jambe:
  - escarres;
  - brûlures;
  - eczémas;
  - plaies traumatiques.

- 2°) l'Asiaticoside a été utilisé en thérapeutique pour la première fois dans le traitement de la lèpre. On le considère généralement comme un bon traitement complémentaire des sulfones dans les atteintes cutanées de cette affection.

- 3°) Enfin, l'Asiaticoside est également employé dans le lupus tuberculeux

II. - TOXICITE

La toxicité a été étudiée per os et en intramusculaire.

- 1°) Per os : une dose de deux grammes par kilogramme d'animal n'entraîne aucun accident.

./...

- 2°) En injection intramusculaire : la dose toxique est de cinq centigrammes par kilogramme chez la souris et de quatre centigrammes par kilogramme chez le lapin

- 3°) En conclusion, la toxicité de l'Asiaticoside est très faible.

III. - FORMES THERAPEUTIQUES, MODE D'EMPLOI, POSOLOGIE

l'Asiaticoside est présenté par les Laboratoires LAROCHE NAVARRON, sous le nom "MADECASSOL", en :

- boîtes de 3 flacons de 25 mg avec le soluté de dilution;
- tubes de 40g et 5g d'onguent à 1%;
- flacons poudreurs de 2g à 2%.

l'Asiaticoside est utilisé :

- a) Par voie générale, en injections intramusculaires, de préférence aux injections sous-cutanées.

  Posologie classique : 1 injection tous les deux jours, après doses de charge conseillées (1inj.tous les jours pendant une semaine);

- b) Par voie locale, en application quotidienne de :

  - l'onguent à 1%, ou de
  - la poudre à 2%.

- c) Par association des voies générale et locale;

- d) Par application locale de la forme injectable, éventuellement.

./...

Pour terminer, qu'il nous soit permis d'insister sur la nécessité de mettre soigneusement en suspension le produit, de façon à utiliser la quantité totale du principe actif. Pour la même raison, il est indispensable de pratiquer l'injection avec une aiguille de 10/10ème, l'inobservance de ces recommandations étant responsable de certains échecs.

-:-

./...

OBSERVATIONS

De nombreuses observations ont déjà été publiées sur l'utilisation de l'Asiaticoside dans la cicatrisation de plaies rebelles et dans certaines lésions de la peau et du mésenchyme.

Toutes les observations que nous allons présenter ici sont nouvelles; elles sont de valeur inégale, mais à notre avis chacune d'elles apporte d'intéressantes acquisitions dans la connaissance de l'Asiaticoside.

Certaines de ces observations sont dues au service de Monsieur le Docteur A. ABAZA, les autres, strictement personnelles, ont été recueillies dans les différents services de l'Hôpital de Villeneuve-Saint-Georges, et en consultation A.M.G. en Afrique du Nord.

I. - ULCERES de JAMBE

Introduction :

Les ulcères de jambe, sur terrain veineux ou artéritique, constituent une affection difficile à traiter et bien souvent traînante, les plaies désinfectées restant atones. C'est dans ces cas en particulier, que l'asiaticoside peut constituer un traitement efficace. Il provoque une hyperémie et agit sur le tissu conjonctif, en formant un bourgeonnement vivant indispensable à l'épidermisation.

./...

Observations :

- n° 1 : M. A. ... 81 ans - Ulcération du pied.

C'est un malade qui souffre d'artérite des membres inférieurs. Signes fonctionnels classiques à droite seulement. A gauche, signes objectifs.

Progressivement se constitue entre le 4ème et le 5ème orteil gauche, une petite érosion qui creuse lentement pour atteindre le volume d'une pointe de crayon enfoncée de un centimètre et demi. Cette anfractuosité est infectée. Il existe des douleurs importantes du membre inférieur gauche à la marche.

On prescrit localement des antiseptiques banaux (Hexomédine) et, par voie intramusculaire :

- 10 injections d'Asiaticoside :
  - une tous les jours pendant 5 jours;
  - puis cinq autres tous les 2 jours.

Il n'y a aucune réaction de toxicité, la tolérance est excellente.

En trois semaines la plaie est fermée, il persiste une douleur de la face dorsale du pied qui semble en rapport avec l'artérite et non avec la lésion précédente.

De cette observation, nous tirerons les conclusions suivantes :

- l'Asiaticoside agit par voie parentérale;
- il agit même en l'absence de produit appliqué localement.

./...

- n°2 : M. Ja.. ... 57 ans - Ulcère de jambe.

Le malade est vu pour la première fois le 2 février 1959 pour ulcères variqueux de la jambe droite. Il en existe trois :

- l'un d'une surface semblable à celle d'une pièce de cinq francs;
- les deux autres d'une surface semblable à celle d'une pièce de cinquante centimes.

Il existe un eczéma périlésionnel dû aux pommades employées précédemment. Ces ulcères sont ouverts depuis un an et demi

On commence une série de 12 injections :

- Une tous les jours pendant 6 jours;
- Une tous les deux jours pour terminer.

Le traitement local est appliqué avec pommade.

Le 23 février le malade est revu.

L'Ulcère de la grosseur d'une pièce de cinq francs fait place à une ulcération de la surface d'une pièce de 50 centimes. L'une des deux autres ulcérations a disparu, la dernière fait place à une croûtelle de la grosseur d'une tête d'épingle. Il existe en outre une grosse réaction de régénération tissulaire périlésionnelle avec des téguments violacés.

On continue seulement l'application locale d'Asiaticoside.

Le 2 mars, on revoit la malade, tout est terminé. Celui-ci n'est pas revenu consulter depuis.

./...

- n°3 : M. Ve. ..., 68 ans - Ulcère de Jambe

Il s'agit d'une ulcération de la face interne de la jambe gauche de 10 centimètres de long, sur 4 centimètres de large.

Jusqu'ici, selon les dires du malade, cet ulcère aurait été traité avec des pommades soufrées.

Le malade à cette époque est mis sous traitement Asiaticoside par voie parentérale : une injection tous les deux jours, et, localement, des applications de pommade.

Le 12 mars 1959, on note une zône non épidermisée de cinq centimètres de long, sur quatre centimètres et demi de large. Il existe une belle zône de bourgeonnement. La peau est brunâtre, variqueuse, eczématisée.

Le 10 avril, arrêt de la voie parentérale et locale.

Le 14 avril, depuis 3 ou 4 jours, suintement ininterrompu de l'eczéma périlésionnel. L'ulcération ne représente plus qu'une surface de deux centimètres et demi de long sur un demi centimètre de large. Elle est propre, peu creusée; il existe un bourgeonnement actif. Malade non revu.

- n°4 : Mme BO. ... 57 ans - Ulcère de jambe

Entre dans le service le 23 février 1959 pour ulcère de jambe. Il s'agit d'une malade ayant déjà été hospitalisée pour insuffisance hépatique, pleurésie tuberculeuse, chez qui on avait également suspecté une maladie d'Addison. Par ailleurs, elle avait été soignée dans le service, du 14 avril au 12 juillet 1958, pour ulcère de jambe. Cet ulcère avait été traité par bande ulcérophile Nosan.

Il existe sur la jambe gauche une ulcération anfractueuse avec zone de nécrose de 7 centimètres de long sur 5 centimètres de large, s'accompagnant d'un eczéma de la jambe et de la cuisse. Sur la jambe droite, ulcération identique de 6 centimètres de long sur 5 centimètres

de large, avec, sur la face externe, une ulcération de la surface d'une pièce de 50 centimes. Ces lésions se sont constituées en 15 jours.

- Après nettoyage avec du sérum physiologique, on applique localement la forme injectable d'Asiaticoside;
- Ensuite, on nettoie à l'Hexomédine et au Dakin
- Enfin, l'Asiaticoside par voie parentérale constitue le traitement de base.

L'ensemble entraîne une grosse amélioration.

Le 28 mars, la guérison est complète, mais les lésions anciennes semblent encore fragiles. On poursuit pendant quelques jours le traitement, et la malade sort guérie.

- n° 5 : Mme Po. ...., 59 ans - <u>Ulcère de jambe</u>

Entre dans le service le 17 novembre 1958. Il s'agit d'une malade éthylique, hospitalisée pour ulcère de jambe siégeant au-dessus de la malléole interne droite. Il représente une surface de 4 centimètres de long sur 3 centimètres de large. Il y a infiltration des téguments tout autour de la lésion. On prescrit l'Asiaticoside en pommade.

Le 20 décembre, l'ulcère est en très nette régression.

Le 26 décembre, guérison presque complète, la malade sort sur sa volonté. Nous ne l'avons pas revue, et supposons que la lésion a été définitivement guérie.

./...

- n°6 : Mme CA. ...., 49 ans - Ulcère de Jambe

La malade entre dans le service le 2 septembre 1958.

C'est une ancienne diabétique traitée par 15 unités d'Insuline-Protamine-Zinc, puis Glucidoral, et finalement il y a eu cessation de tout traitement.

Il existe un ulcère de la face postéro-interne de la jambe droite. Nous ne suivons pas la malade à cette époque.

Le 3 septembre, on pose une bande ulcérophile Nosan. La glycémie est alors à 0, 90 g.

C'est le 1er novembre que nous voyons la malade. Elle présente alors un ulcère de surface équivalente à celle d'une pièce de deux francs, avec une profondeur de 1 mm.

On commence alors le traitement :

- par l'Asiaticoside en onguent;
- et par voie parentérale : une injection intramusculaire par jour.

Le 22 Novembre, la malade quitte le service.

La surface de l'ulcère est celle d'une demi-pièce de dix francs, et d'un demi millimètre de profondeur. Il y a un bourgeonnement actif; la tolérance est excellente.

./...

- n°7 : Mme De. ...., 47 ans - Ulcère de jambe

Cette malade entre dans le service pour coronarite, le 25 octobre 1958. Elle présente un athérome vasculaire diffus, avec artérite des membres inférieurs, et ulcère de 3 centimètres de long sur deux centimètres et demi de large.

On commence un traitement par l'onguent seul. Il se manifeste très lentement un bourgeonnement actif, puis épidermisation.

La malade quitte le service le 27 décembre 1958. Son ulcère est complètement guéri.

- n°8 : M. Cro. ...., 60 ans - Ulcère de jambe

Il s'agit d'un malade éthylique, qui entre dans le service le 18 octobre 1958, pour hématémèse. Il avait été hospitalisé une dizaine de jours plus tôt, pour un coma diabétique. Il présente un ulcère volumineux de la jambe, avec zone de nécrose, et croûte étendue en longueur, dure, résistant au nettoyage.

Malgré les circonstances, c'est à dire un gros diabète et un nettoyage insuffisant, on applique l'onguent à l'Asiaticoside. Deux à trois heures après cette application, le malade présente une douleur atroce de la jambe, et demande qu'on lui enlève son pansement. Devant l'intensité des signes, on s'y résout, et l'on constate alors que toute la croûte est tombée.

Devant ce résultat, on décide de poursuivre le traitement. Mais le malade refuse la pommade. On applique donc localement la forme injectable, sans avoir recours à la voie parentérale. Il se forme très rapidement un bourgeon très actif, saignant un peu, mais il n'existe plus de douleur, et la tolérance est excellente.

La guérison survient, la peau est bien lisse. Le malade sort totalement guéri le 8 décembre.

Revu 15 jours plus tard pour rééquilibrer son diabète, la guérison persistait toujours.

-:-

Conclusions

De ces huit observations d'ulcères de jambes, nous pouvons conclure que :

a) - l'Asiaticoside a effectivement une action sur les processus de cicatrisation des ulcères de jambe.

- b) Cette action semble être liée surtout à l'utilisation du produit par voie parentérale. D'une part, dans l'observation de M. A. (n°1), on note que ce produit n'est utilisé que sous cette forme. D'autre part, les résultats obtenus dans la plupart des autres observations (Nos 2, 3, 4, 6, 8) le sont avec les voies associées parentérale et locale. Enfin, il faut remarquer, dans l'observation de Mme BO. (n°4) que l'amélioration n'a été constatée qu'après adjonction de la voie générale au traitement local.

- c) Signalons, à propos de cette observation, que cette malade avait présenté des antécédents tuberculeux. Le traitement n'a entraîné dans ce cas, aucune reprise évolutive et aucun incident.

- d) l'Asiaticoside est susceptible de posséder une action, alors que les précédents traitements n'ont apporté que des améliorations légères ou transitoires, ainsi qu'en témoigne la très belle observation de M. Ja. (n°2) et celles de M. Ve (n°3), de Mme Bo. (n°4), et de Mme Ca. (n°6).

- e) Nous ne pouvons pas laisser sous silence l'action de la pommade, employée seule, ainsi qu'en témoignent les observations n°5 et 7.

- f) Nous avons voulu terminer par l'intérêt que présentent les observations n°6 et 8 : il s'agit de l'emploi du produit chez les diabétiques. D'une part, l'Asiaticoside s'est montré sans influence sur le diabète lui-même, que celui-ci soit équilibré ou évolutif.

./...

D'autre part, le diabète n'a pas ralenti l'action de l'Asiaticoside. Au contraire, le processus de cicatrisation a été d'une rapidité inattendue, pour ne pas dire déconcertante, chez ce malade n°8.

Nous avouons ne pas comprendre le mécanisme à la base de cette singulière réaction.

-:-

./...

II. - LES ESCARRES

Introduction :

Les escarres, quel qu'en soit le siège, sont la conséquence habituelle du séjour prolongé au lit chez les sujets présentant des troubles de la sensibilité, fréquemment des troubles sphinctériens. Jusqu'ici, les traitements envisagés n'ont donné que peu de résultat Ces dernières années, l'emploi du massage et de matelas alternating a constitué un progrès certain, mais il s'agit là d'un traitement onéreux et difficile à mettre en oeuvre en tout lieu.

Ces escarres étant souvent liées à l'absence de vascularisation, il a paru intéressant d'utiliser l'Asiaticoside dans cette indication.

Observations :

- n°9 : Mme STE. ..., 62 ans - Escarre sacro-fessière

Malade chirurgicale, présentant une escarre de 10 centimètres de long, sur 10 centimètres de large, avec 2 centimètres de profondeur. On voit la colonne sacrée. Il existe des zones de nécrose. On tente de traiter par alcool, mercurochrome et poudre de Lucas. On obtient une régression de l'escarre à 4 centimètres sur 5 centimètres de surface, environ, avec un centimètre de profondeur. Il existe alors des bourgeons, et la persistance des zones de nécrose. Puis l'état devient stationnaire.

On pratique alors :

./...

- Asiaticoside en I.M. : une injection tous les deux jours; en tout, 6 injections.
- Nettoyage avec l'onguent, qui fait tomber les zones de nécrose, et réanime le processus de cicatrisation.
- Devant le manque d'onguent, on emploie la poudre. A partir de ce moment-là, le bourgeonnement devient nettement plus actif, et le comblement plus rapide. Par ailleurs, on note moins de suintement, et la malade insiste sur le fait qu'elle ne ressent pas les brûlures parfois intenses qu'elle ressentait avec la pommade.

Le 19 mars 1959:

En 15 jours, la plaie est devenue une escarre de 2 centimètres et demi de diamètre, comblée par des bourgeons propres et vivants. On n'attend plus que l'épidermisation. La malade sort du service.

Le 20 Octobre 1959:

La malade a continué le traitement.

Elle a reçu depuis sa sortie :

- 15 injections I.M. d'Asiaticoside;
- depuis 10 jours, elle emploie la poudre uniquement;
- depuis 3 jours, son médecin a prescrit de l'extrait placentaire.

En fait, l'escarre est résolue. Il ne persiste plus qu'une cicatrisation en entonnoir représentant la pointe d'un crayon.

./...

- n°10 : Mme Vor. ..., 52 ans - <u>Escarre Fessière</u>

La malade est entrée dans le service pour sclérose en plaque; elle est complètement grabataire, et présente une incontinence d'urine. Très rapidement se forme une escarre anfractueuse traitée par alcool et mercurochrome. Sous ce traitement l'escarre tend à se réduire. Il y a formation de bourgeons et épidermisation très lente.

Le 17 mars 1959 :

On décide d'entreprendre le traitement par l'Asiaticoside. A ce moment là, l'escarre mesure 6 centimètres et demi de long, sur 4 centimètres de large. Il y a des bourgeons peu actifs. On prescrit l'Asiaticoside en poudre :

- avec une injection intra-musculaire tous les deux jours.

Le 20 mars 1959 :

On note une congestion très importante au niveau des bourgeons, avec une légère hémorragie.

On continue en espaçant les injections :

- soit une tous les 3 jours.

Le 23 juillet 1959 :

Il n'y a plus d'hémorragie, mais présence de bourgeons rosés, vivants et propres. L'épidermisation semble progresser très lentement. L'escarre présente une longueur de 6 centimètres, sur 3 centimètres de largeur.

Le 28 Août 1959 :

On ne note absolument aucune progression. L'escarre est toujours bien vivante, mais il n'y a aucune épidermisation en cours. Tout au plus, la malade affirme-t-elle ne plus souffrir, mais l'on peut se demander si le fait d'entreprendre un traitement nouveau et affirmé remarquable, n'a pas eu une action importante sur le psychisme de la malade.

La malade est changée de service à ce moment là.

- n°11 : Mme Sa. ..., 63 ans - Escarre Fessière

Il s'agit d'un début d'escarres fessières, chez une malade cirrhotique, presque grabataire, qui présente dans la région périnéale, trois petites ulcérations : deux identiques sur la fesse gauche, de la forme et de la dimension d'un grain de blé, creusées de 2 mm, et une troisième longue de 3 centimètres et demi, large de 8 mm, et profonde de 3 mm. La peau périfocale est rosée, chaude. Il n'y a pas de suintement. On commence le traitement par :

- nettoyage au Dakin;
- application de pommade à l'Asiaticoside.

Sous ce traitement, il y a apparition d'une douleur intense, et de petites hémorragies.

Devant l'intensité des signes, on cesse l'Asiaticoside, et l'on utilise une pommade vitaminée qui entraîne une nette amélioration.

Nous étions en présence d'escarres peu importantes, mais dans le cas particulier, on n'a noté aucune amélioration, si ce n'est une réaction congestive intense qui a peut-être favorisé l'effet du second traitement.

-:-

./...

Conclusions

- a) L'asiaticoside peut donner des résultats intéressants dans les escarres. Dans l'observation de Mme StE. ... (n°9), il s'est produit une guérison, alors que les traitements classiques antérieurs, après une amélioration nette, avaient entraîné un état stationnaire. L'Asiaticoside a pu réanimer le processus évolutif, et amener une guérison complète.

- b) Nous devons toutefois noter que chez cette malade, seul le séjour prolongé au lit avait entraîné l'escarre: elle n'était atteinte d'aucun trouble neurologique ni sphinctérien, ce qui constituait donc un terrain relativement favorable.

- c) Nous pouvons noter également, au sujet de cette observation, l'effet douloureux produit par la pommade, effet que nous retrouvons dans d'autres observations, notamment dans celle de Mme Sa. ... (N°11). La poudre employée, en remplacement de la pommade, a entraîné une sédation des douleurs, phénomène d'ailleurs constaté chez Mme Vor... (n°10).

  Malgré ce succès, et compte tenu de notre expérience trop restreinte, nous devons reconnaître que l'Asiaticoside ne donne pas toujours des résultats semblables, ainsi qu'en témoigne l'observation de Mme Vor. ... (n°10), dans laquelle l'amélioration peu importante est sans doute en rapport avec la trop courte durée du traitement et l'utilisation limitée de la forme injectable.

-:-

./...

III. - LES BRULURES

Introduction :

On a vu que toute cicatrisation se faisait par deux mécanismes : un tissu de bourgeonnement formé à partir du tissu conjonctif, et la restauration épidermique qui en dépend.

Dans les brûlures, on est en présence d'un mécanisme identique, c'est pourquoi il semble utile d'étudier le rôle de l'Asiaticoside dans cette indication. Nous donnons ici trois observations particulièrement encourageantes.

Observations :

- n°12 : Enfant Bu. ..., 31 mois - Brûlure

L'enfant entre dans le service le 1er avril 1959 pour brûlure, par cataplasme, de la face antérieure du thorax. Cette brûlure date de huit jours, et a été traitée par des pommades diverses, dont on ne peut préciser la nature par l'interrogatoire.

A l'entrée, il y a brûlure du second degré avec infection, couvrant un hémithorax.

Traitement :

- Lavage au sérum physiologique, avec épluchage des croûtes, sous lesquelles on trouve du pus. Application de Bio-Gaze.

- Le lendemain, les chirurgiens qui voient l'enfant, rejettent l'hypothèse de greffe, et nous laissent tenter l'emploi de l'Asiaticoside.

A partir du 6 avril 1959 :

./...

- on fait des applications quotidiennes de l'Onguent à 1%, l'évolution se fait progressivement vers la guérison.

- Tout d'abord, on note un nettoyage net, puis un bourgeonnement qui saigne un peu, et enfin, une épidermisation qui tend à cicatriser les plaies.

Le 16 avril 1959, nous laissons partir l'enfant avec une réparation épidermique complète.

- n°13 : M. Pi. ..., 52 ans - <u>Brûlure de jambe</u>

Cet homme, de profession para-médicale, est brûlé au mois de décembre 1958, par un réchaud à alcool, sur la face externe de la jambe droite. Il s'agit d'une brûlure du second degré s'étendant sur une surface de 20 centimètres sur 25 centimètres.

- Cette plaie est traitée pendant trois semaines environ à l'Oxyplastine, sans amélioration de la lésion; au contraire, celle-ci suppure de façon importante.
- Le malade essaie alors l'Asiaticoside en onguent. Mais il est obligé d'interrompre aussitôt l'application, celle-ci étant douloureuse.
- Il tente, le lendemain, l'application de la préparation suivante :

  - pommade nestosyl: ( ) aà
  - onguent Asiaticoside. ( )

Dès lors, les applications sont possibles et sont indolores.

En six semaines, on note la régression progressive, puis la guérison de la lésion. Il persiste toutefois une cicatrice non douloureuse.

./...

- n°14 : Enfant Ral. ... Yamina, 12 ans - Brûlure du pied

Il s'agit d'une jeune Nord-Africaine, vivant dans le bled, dans des conditions d'hygiène déplorables. Elle se présente à notre consultation, le 12 janvier, avec une brûlure de la face dorsale des deux pieds, datant de 3 jours, couverte de boue.

La brûlure affecte toute la face dorsale du pied, monte sur le cou de pied, entame l'extrêmité inférieure de la jambe et celle des orteils. L'étendue et l'aspect sont identiques des deux côtés. Il s'agit d'une brûlure par eau bouillante. Elle présente des phlyctènes sur presque toute l'étendue.

Après nettoyage, puis épluchage au sérum physiologique, on instaure :

- un traitement immédiat par l'Asiaticoside;
  - voie parentérale : une injection par jour;
  - voie locale : application quotidienne de l'onguent.

Le lendemain, la plaie est infectée. On nettoie à l'alcool, on continue l'Asiaticoside.

Progressivement, les deux pieds deviennent propres, avec quelques piquetés hémorragiques, et l'épidermisation apparaît. La guérison survient en moins de trois semaines. Elle est totale.

-:-

./...

Conclusions

- a) L'efficacité de l'Asiaticoside dans cette indication est certaine. Elle semble quasi-constante et de façon indéniable, on a constaté, dans nos trois seuls cas, une guérison complète et rapide. Il n'a suffi que de 10 jours pour obtenir la cicatrisation de l'enfant Bu. ... (n°12), de trois semaines, pour l'enfant Ral. .. (n°14).

- b) Les phénomènes douloureux qui ont accompagné l'application de l'onguent (observation de Mme Pi. ..., n°13) ne sont pas exceptionnels; il semble même, dans certains cas, qu'ils traduisent une évolution favorable vers la guérison complète.

- c) Cette observation de M. Pi. ... (n°13) est particulièrement intéressante. L'association d'onguent Asiaticoside et Nestosyl, en proportion égale, a entraîné la disparition de la douleur, mais n'a pas ralenti l'activité thérapeutique. Il semble que cette solution serait souhaitable, à chaque fois que l'onguent entraîne de telles réactions.

- d) Dans le cas particulier de ces brûlures, il est intéressant de noter que, dans deux cas, le traitement local, seul, a permis la guérison.

-:-

./...

IV. - ECZEMA

Introduction :

Dans ce chapitre, nous présentons deux observations de moindre valeur que les précédentes, mais qui nous semblent toutefois offrir un certain intérêt. L'observation de l'enfant Gué. ... (n°15) perd en effet de sa valeur, du fait des nombreux facteurs associés. Quant à celle de M. De ... (n°16), nous ne la publions que pour montrer l'effet paradoxal obtenu, dans ce cas, avec l'Asiaticoside.

Observations :

- n°15 : Enfant Gué ... - Eczéma du nourrisson

L'enfant entre le 17 mars 1959 pour coqueluche, avec quintes réelles et formule de coqueluche.

Il présente une brûlure par bouillotte, sur laquelle s'est surajouté un eczéma à forme d'éruption eczématiforme infectée, due au port d'une culotte de nylon.

Le malade est mis sous :

- sérocoq tous les deux jours:
- suppositoires de tifomycine;
- sirop de phénergan.

Les plaies présentant des croûtes, siègent à l'hypogastre, aux régions sus-pubienne, périanale et sur les racines des cuisses.

Après nettoyage à l'huile d'amande douce :

- application d'onguent à l'Asiaticoside à 1%.

./...

Le 18 mars 1959 :

Les croûtes s'enlèvent facilement; il persiste seulement un érythème.

Le 20 mars 1959 :

Disparition quasi-totale des zones cutanées lésées.

- n°16 : M. Vol. ... - Dermatose Pigmentaire

Il s'agit d'une dermatose pigmentaire du membre inférieur, avec hémorragies.

Nous avons pratiqué cet essai à titre expérimental afin de voir l'action éventuelle de l'Asiaticoside sur une dermatose typique.

Traitement :

- application de l'onguent pendant 3 à 4 jours;
- injection I.M. tous les jours, pendant 10 jours.

Résultats :

- en trois jours, les hémorragies cessent;
- mais l'administration pendant 3 semaines d'injections d'Asiaticoside n'a entraîné aucune amélioration de la dermatose.

-:-

./...

Conclusions

Dans l'observation de notre nourrisson, la guérison a été extrêmement rapide. Il ne faut pas oublier pourtant :

- a) Que le petit malade a reçu du sirop de Phénergan dont chacun connaît l'action anti-allergique.

- b) Que l'on a supprimé la culotte de nylon, cause de l'eczéma.

Toutefois, si l'on ne peut nier que l'eczéma se serait ainsi résolu, il n'en reste pas moins vraisemblable que l'Asiaticoside, sans jouer un rôle déterminant, a facilité en un temps record une guérison spectaculaire.

L'observation de M. Vol. ... (n°16), nous montre une action paradoxale de l'Asiaticoside, puisqu'aux réactions congestives et hémorragiques parfois observées s'est substitué un effet anti-hémorragique dans ce cas particulier.

-:-

./...

V. - PLAIES TRAUMATIQUES

Introduction :

L'observation de M. Vil. ... (n°17) que nous allons rapporter est celle d'un malade traité en ville. Il s'agit d'un cas de plaie traumatique non amélioré par l'Asiaticoside. Nous le présentons pour les réactions entraînées par le produit.

Observations :

- n° 17 : M. Vil. ..., 42 ans - Plaie traumatique

Il s'agit d'un accident de travail survenu deux mois auparavant : Ecrasement des cinq orteils du pied gauche, nécessitant leur ablation. Il existe une plaie cicatricielle de 10 cm environ.

Le médecin prescrit :

- application locale et quotidienne d'Asiaticoside en poudre, et :
- une injection intra-fessière tous les jours de la suspension.

La première injection est très bien supportée. Mais, lors de la deuxième, le malade présente une douleur intense au niveau de la piqûre, irradiant jusqu'à la jambe, atteignant également les bords de la plaie. Insomnie, bouffées de chaleur intenses avec état de malaise tel que le patient rappelle son médecin.

Celui-ci constate que le malade présente des signes de dilatation vasomotrice généralisée avec sueurs, et l'oedème du pied, pré-existant, est nettement plus important. La piqûre a été pratiquée dans la zone habituelle sans aucun risque d'atteinte sciatique. Le médecin pense alors à

./...

un accident allergique et fait un Phernégan qui n'apporte aucune amélioration. Ce n'est que deux jours plus tard que les signes vasomoteurs disparaissent.

Ajoutons que l'application de la poudre a toujours été douloureuse au cours de cet accident. Le traitement totalement arrêté a été remplacé par l'application de Païkinase-Pénicilline, suivie de sédation des douleurs. Quinze jours après on notait une légère amélioration.

- n°18 : M. Hur. ..., 21 ans - Plaie de la main.

Il s'agit d'un militaire venu consulter dans une A.M.G. en Afrique du Nord. Au cours d'une opération il s'est piqué la face dorsale de la main. Cette piqûre s'est infectée. Le traitement ne peut empêcher la formation d'un abcès qui, une fois incisé, laisse place à un vaste cratère de la dimension d'une pièce de dix francs et profond d'un demi centimètre, n'ayant aucune tendance à la cicatrisation.

Le 26 Novembre 1959 :

Début du traitement par l'Asiaticoside :

- onguent localement;
- et cinq injections I.M. (une tous les jours).

Le 5 Décembre 1959 :

Il y a une très nette amélioration; le fond du cratère est comblé par du tissu conjonctif de bourgeonnement qui est propre, très vascularisé.

Trois jours plus tard, on note un début d'épidermisation; la guérison semble très proche.

Hélas, par la précarité des conditions de vie, la plaie s'infecte; on doit interrompre l'onguent et désinfecter.

L'onguent à 1% est de nouveau repris. et la guérison survient en fin décembre.

Il a donc fallu un mois pour obtenir un résultat qui, sans cette fâcheuse surinfection, aurait nécessité quinze jours de traitement.

Conclusions

- Dans l'observation de M. Vil. .. (n°17), nous avons enregistré une intolérance dont la forme clinique pourrait rappeler une réaction anaphylactique que le Phénergan, cependant, n'a pas fait rétrocéder.

  La technique des injections et les conditions d'asepsie ne sauraient être suspectées, pas plus que les antécédents du malade. Cette réaction exceptionnelle est restée sans explication.

- Dans l'observation de M. Hur. ... (n°18) les faibles doses administrées avaient permis une amélioration rapide et spectaculaire. Nous regrettons cette surinfection terminale qui a prolongé inopportunément la durée du traitement.

-:-

./...

DISCUSSION

Au cours de ce travail, nous avons étudié successivement l'historique, la botanique, la chimie, les propriétés physiologiques expérimentales de l'Asiaticoside. Nos observations cliniques personnelles, avec leurs conclusions, ont enrichi nos connaissances sur le produit.

I. - Le tableau suivant, bilan de nos observations, établit la preuve de l'action thérapeutique certaine de l'Asiaticoside.

Affections	Nombre de Malades	Succès	Améliorations	Echecs
Ulcères de jambe	8	5	3	0
Escarres	3	1	1	1
Brûlures	3	3		
Eczéma	2	1		1
Plaies traumatiques	2	1		1

Ce tableau fait apparaître :

- 11 succès sur 18 malades traités, soit un pourcentage de guérison de 60%
- Des résultats plus décisifs dans les ulcères de jambe et les brûlures.

./...

Regrettons cependant l'insuffisance des cas traités dans cette indication intéressante : les brûlures, les résultats ayant été rapides et démonstratifs d'une parfaite activité du produit, quelle que soit la voie d'administration choisie.

Dans les ulcères de jambes, les résultats sont satisfaisants : ils montrent que l'Asiaticoside peut encore améliorer et guérir là où d'autres tentatives thérapeutiques ont échoué.

Dans les escarres, notre expérience limitée n'a pas suscité l'optimisme, contrairement à ce que nous pouvions espérer. Dans un seul cas, le résultat obtenu a été excellent. Dans deux autres, nous avons enregistré l'échec. D'autres expérimentateurs plus heureux que nous ont pourtant connu des succès: ils nous pardonneront nos conclusions réservées et notre tendance à conseiller plutôt, dans les escarres fessières couramment rencontrées, l'association de l'Asiaticoside au massage manuel ou au matelas alternating.

Il est difficile de tirer des conclusions de notre seule observation d'eczéma. Il est à signaler cependant que les eczémas périlésionnels souvent associés à nos observations d'ulcères de jambes ont toujours bénéficié du traitement.

II. - Nous avons utilisé dans ce travail toutes les formes du produit.

La suspension employée en injection intra-musculaire est évidemment la forme de choix. Nous pensons que le traitement, pour donner le maximum

./...

de résultats, doit être conduit ainsi :

- nettoyage local d'emblée;
- doses de charge d'Asiaticoside en intra-musculaire, c'est à dire une injection tous les jours, jusqu'à ce que l'on constate une vascularisation intense; poursuite du traitement par une injection tous les deux jours jusqu'au début de l'épidermisation où le traitement local suffit le plus souvent.

Nous conseillons d'associer le traitement parentéral et le traitement local, mais on doit remarquer que l'on peut obtenir des résultats avec l'un des deux. Ainsi, dans la première observation, seule la voie parentérale est utilisée avec des résultats non moins excellents.

La voie locale seule nous a donné également de très bonnes améliorations, comme en témoigne le tableau suivant.

./...

Noms	Nombre injections	Posologie	Voie locale	Résultats
n°1 M. A. ... 81 ans.	10	5 tous les Jrs. 5 tous les 2 J.	0	+
n°2 M. JA. ... 57 ans	12	6 tous les jours 6 tous les 2 J.	Onguent	+
n°3 M. Ve. ... 68 ans	15	1 tous les 2 J.	Onguent	±
n°4 Mme Bo. ... 57 ans	15	1 tous les jours	Forme injec. sur compresse.	+
n°5 Mme Po. ... 59 ans			Onguent	±
n°6 Mme Ca. ... 49 ans	15	1 tous les jours	Onguent	±
n°7 Mme De. ... 47 ans			Onguent	+
n°8 M. Cro. ... 60 ans			Onguent F.inj. s/comp.	+
n°9 Mme Ste. ... 62 ans	6 au début et 15 en traitement ambulatoire.	1 tous les 2 J.	Onguent Poudre	+
n°10 Mme Vor. ... 52 ans	22	1 tous les jours		-
n°11 Mme Sa. ... 63 ans			Onguent	-

./...

Suite du tableau de la page 60

Noms	Nombre injections	Posologie	Voie Locale	Résultats
n°12 Enfant Bu. .. 31 mois			Onguent	+
n°13 M. Pi. ... 52 ans			Onguent	+
n°14 enfant Ra. .. 12 ans	8	1 tous les jours	Onguent	+
n°15 enfant Gut..			Onguent	+
n°16 M. Vol. ...	10			-
n°17 M. Vil. ... 42 ans	1			-
n°18 M. Hur. ... 21 ans	5	1 tous les jours	Onguent	+

Légende :

+ = Guérison

- = Echec

± = Amélioration

./...

La pommade a une action constante, mais nous devons rappeler que son application a fréquemment provoqué une réaction douloureuse que la poudre utilisée en remplacement a fait disparaître. Si l'action de la poudre paraît moins constante, nous devons rappeler toutefois la guérison obtenue (après un long et patient traitement) chez Mme Ste (Obs. 9).

Enfin, signalons également que le mélange Nestosyl et onguent, en quantité égale, a permis les résultats habituels avec disparition de la douleur.

La forme injectable, chaque fois qu'elle a été appliquée localement, a donné des guérisons comme les autres formes du produit.

Avant de clore ce chapitre, nous voulons répondre à deux questions que certains praticiens peuvent poser :

- combien d'injections peut-on faire au maximum ?
- combien d'injections doit-on pratiquer en moyenne pour obtenir une guérison ?

Le produit, bien toléré et non toxique, peut être pris pendant fort longtemps: Mme Ste (Obs. 9) a reçu pendant près de sept mois de l'Asiaticoside par voie parentérale, et ce, sans aucun trouble. Mais, une telle quantité de produit utilisé est exceptionnelle. En faisant la moyenne du nombre des injections chez les malades guéris, nous pensons qu'une série de 10 à 15 injections est nécessaire pour obtenir un résultat définitif le plus souvent.

III.- Quant à la durée moyenne du traitement, nous l'étudierons pour chaque affection, en ne prenant bien entendu que les malades complètement guéris.

./...

Ulcérations des Membres Inf.	Escarres	Brûlures
Obs. 1, M. A.. : 3 semaines	Mme Ste. (Obs.9) : 7 mois	Obs.12, enf. Bu.. : 15 jours
Obs. 2, M. JA. : 1 mois		Obs.13, M. Pi. .. : 1mois 1/2
Obs. 4, M. Bo. : 1 mois		Obs.14 M. Ra. .. : 1 mois
Obs. 7, M. De. : 2 mois		
Obs. 8, M. Cro. : 1 mois 1/2		
Soit en moyenne, environ 5 semaines.		1 mois

De ces résultats nous conclurons que la moyenne du temps de guérison est de un mois, toutes réserves faites pour les escarres, dans l'esprit que nous avons défini plus haut.

Enfin, pour terminer ce chapitre, nous ferons remarquer que le plus souvent l'épidermisation est un phénomène beaucoup plus long que la formation du bourgeonnement sur lequel elle s'établit.

IV- Au cours de l'étude clinique de nos malades nous n'avons jamais enregistré de signes de toxicité. Ainsi, dans les deux cas de diabète que nous présentons, l'Asiaticoside n'a retenti en aucune façon sur le diabète que l'on a pu soigner normalement, mais le diabète n'a pas ralenti l'action du produit. Chez une ancienne tuberculeuse nous n'avons pas vu de reprise évolutive de l'affection sous l'action du traitement. Nous n'avons constaté aucun phénomène hémorragique, si ce n'est de petits saignements des bourgeons. Enfin la tension artérielle, la glycémie, l'urée et la numération n'ont jamais été influencées.

./...

V. - Pourtant, trois phénomènes restent inexpliqués :

- Quel est le facteur responsable de cette action brutale constatée chez M. Cro ... (Obs. n°8) ? Pourouoi la croûte et les zones de nécrose qui ne pouvaient être extirpées sont tombées sans effort, après trois heures d'application d'onguent ?
- Quelle est la nature, le mécanisme de la réaction de M. Vil. .. (Obs. 17) ?
- Comment peut-on expliquer l'effet anti-hémorragique constaté chez M. Vo. .. (Obs. 16) ?

Nous devons reconnaître que l'Asiaticoside a des actions ou des modes d'action que nous ignorons encore.

S'agit-il d'une action enzymatique au niveau cellulaire, d'une action hormonomimétique par transformation en stéroïdes ou d'une action d'un tout autre mécanisme ? Tout n'a pas été dit sur l'Asiaticoside.

-:-

./...

Conclusions

I. - L'Asiaticoside est le principe actif d'une plante "Centella Asiatica". C'est un hétéroside dérivé de α-Amyrine, qui semble agir comme des biostimulines, en stimulant le système réticulo-endothélial.

II. - Il est principalement utilisé par voie parentérale, avec doses de charge conseillées, et son application locale associée est fort utile.

III. - On l'emploie avec avantage dans le traitement des plaies, notamment les ulcères de jambe et les brûlures.

IV. - L'administration du produit ne provoque pas d'incidents et ne perturbe aucunement l'équilibre physiologique.

V. - Après notre expérience clinique étalée sur un an, l'Asiaticoside nous paraît devoir figurer en bonne place dans l'arsenal thérapeutique des cicatrisants, à côté des pommades vitaminées, des extraits placentaires ou embryonnaires; il constitue un sérieux appoint dans l'évolution vers la guérison, là où d'autres produits ou techniques ont échoué.

-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

ALTSCHULER C.H., ANGEVINE D.M.- Amer. Journ. Pathol. 1951, 27, p.141.

BALANSARD J., PELLISSIER F., CONIL S.- C.R. Soc. Biol. 1946, 140, p.140.

BHATTACHARYYA S.C., LYTHGOE B.- Nature (London), 1949, 163, p.261.

BIBER V.A.- Vratchebnoie Dielo, 1950, p.3.

BOELY C., RATSIMAMANGA A.R.- Traitement des ulcères de jambe par l'extrait de "Centella Madagascariensis". Presse Médicale 1958, 66, n°86, 1933-1935.

BOITEAU P.- Travaux sur l'Asiaticoside. Etude botanique. 9ème rapport annuel de la Société des Amis du Parc Botanique et Zoologique de Tananarive, 1945, 71-75. Imprimerie Pitot de la Beaujardière, Tananarive.

BOITEAU P., BUZAS A., LEDERER E., POLONSKY J. (Mme)- Bull. Soc. Chim. Biol. 1949, 31, p.46-51: Nature (London) en anglais, 1949, 163, p.258-260.

BOITEAU P., DUREUIL M., RATSIMAMANGA A.R.- C.R. Ac. Sc. 1949, 228, p.1165.

BOITEAU P., NIGEON-DUREUIL M., RATSIMAMANGA A.R.- C.R. Ac. Sc. 1951, 232, p.450.

BOITEAU P., NIGEON-DUREUIL M., RATSIMAMANGA A.R.- C.R. Ac. Sc. 1951, 232, p.760.

BOITEAU P., RATSIMAMANGA A.R.- Cicatrisants majeurs d'origine végétale et biostimulines de Filatov. C.R. Travaux du Colloque International sur la greffe des tissus végétaux et animaux (centenaire de Lucien Daniel), pp. 307-315.

BOITEAU P., SARACINO R.- Le médecin français 1948, 8, n°19, p.251.

BOITEAU P., RATSIMAMANGA A.R.- Effets d'un triterpène (Asiaticoside) de la série des amyrines sur la germination et la croissance des végétaux. C.R. Soc. Biol. CLII , 1958, 7, 1106.

BOITEAU P., RATSIMAMANGA A.R.- L'Asiaticoside extrait de "Centella Asiatica" et ses emplois thérapeutiques dans la cicatrisation des plaies expérimentales et rebelles (lèpre, tuberculose cutanée et lupus). Thérapie 1956, 11, n°1, p.125.

./...

BONTEMS J.- Gazette Médicale Madagascar, 1942, n°15, p.29-34: Bull. Sc. Pharmacol. 1941, 49, p.18 .

BOOS F.- Biochem. Zeitschr. 1921, 117, p.166.

BORY R. et CAPLIER P.- Le traitement des prurits vulvaires. G.M. de France 2.7.1956, p.1321.

CALLET R.P., TANTARANY ANDRIANA (en malgache, 1872). Traduction française de Mme DANDOUAU B. et du Dr. FONTOYNONT. Bull. Ac. Malgache, 1913, 11, p.151-229.

CHAMPY J.- Essais de Tt. des radioépithéliites par l'Asiaticoside.Thèse Alger 1960. Chemical Abstr. 1954, p.283.

DANDOUAU A.- Catalogue alphabétique des noms malgaches des végétaux. Tananarive: Imprimerie Officielle, 1909, Bull. Econ. Madagascar 1910, 2ème année.

DARUTY de GRANDPRE C.- Etude sur le Bevilacua, Hydrocotyle asiatica L., Bull. Soc. Méd. Ile Maurice, décembre 1887 - Publication reprise dans le livre du même auteur : Plantes médicinales de l'Ile Maurice, R. de Spéville, Imp. Maurice , 1912.

DEVANNE J., RAZAFIMAHERY R.- Gazette Méd. Madagascar, 1942, 5, p.15-34.

DEVERGIE M.- Bull. de Thérapeut. (Consulter Archives Anciennes Hôp. Saint-Louis, Paris, Avant 1800.).

DOSTAL A.- Frankfurter Zeitschr. Pathol. 1946, 19, p.198.

EULER H. (Von).- Arkiv. Keni. Mineral. Geol. Stockholm, A.22, n°14.

FARRIS Guido.- L'azione terapeutica dell'asiaticoside in campo dermatologico. Minerva Medica 1960, 51, 49, 2244-2251.

FAUR J.- Essai Thérapeutique de l'asiaticoside en médecine vétérinaire. Thèse Toulouse 1960.

FILATOV V.P.- Travaux. Inst. exp. Ac. Ukraine, U.R.S.S. 1939, 1951, n°6: Horizons 1954, n°43, p.56-62.

FINCATO M.- Sul trattamento di lesioni cutanee con estratto di "centella asiatica". Minerva Chirurgica; Vol. 15, 1960.

FREREJACQUE M.- Bull. Soc. Chim. Biol. 1949, 31, p.1510.

./...

GRIMES Ch.- Bull. Soc. Pathol. Exot. 1939, 32, p.692.

GRIMES Ch., BOITEAU P.- Rapport sur la thérapeutique de la lèpre. 8ème rapport annuel de la Soc. des Amis du Parc Bot. et Zool. de Tananarive, 1944 - Tananarive 1947, Imp. Pitot de la Beaujardière.

HECKEL E.- Catalogue alphabétique des plantes utiles et en particulier des plantes médicinales et toxiques de Madagascar avec leurs noms malgaches et leur emploi. Ann. Musée Colonial Marseille 1910, p.372, 72 fig.

HUNTER A.- Madras Medical reports, 1855, p.356.

JAYESINGHA W.A.- In christi T., New commercial Plants and Drugs, 1885, n°8.

KOBERT R.- Arch. Exper. Pathol. Pharmakol. 1887, 23, p.260.

KOFLER L.- Die Saponine, Wien, 1927.

KRUSKAL N.- Arbeit Pharmakol. Inst. Dorpat. 1891, 6, p.128.

LANGUILLON J.- L'Asiaticoside dans le traitement des ulcères chez les lépreux. Bull. Soc. Pathol. Exot. Extrait tome 52, n°3, Mai-Juin 59, p.249-251

LASFARGUES E., DELAUNAY A.- Ann. Inst. Pasteur, 1947, 73, p.909.

LEPINE J.- De Hydrocotyle asiatica, in 8°, 86 pages, Pondichéry. Impr. du gouvernement (1853). Une partie de ce travail a été reprise dans le Moniteur Officiel des Etablissements français de l'Inde (Août 1853, Avril 1854): Journ. Pharm. Chim. 1856, p.174. Analyse in bull. Soc. Bot. France, 1885, p.65 - Voir également Jour. Pharm. (série 3), 1885, 28, p.47.

LOEPER J. et RAMEIX P.- Le problème des escarres et leur traitement chez le sujet âgé. Sem. Hôp. du 28 février 1960, p.635.

LOISELEUR, ZAJDELLA.- Ann. Inst. Pasteur. 1949, 76, p.53.

LYTHGOE B., TRIPPETT S.- In nature (London), 1949, 163, p.263.

MARTIN H., in christy (T), New Commercial Plants and drugs, n°10, 1887.

MEYER A., JAGER O., RUZICKA L.- Helv. Chim. Acta. 1950, 33, p.672.

./...

NOLLER C.R., SMITH R.A., HARRIS G.H. et WALKER J.W.- J. Amer. Chem. Soc. 1942, 64, 3047.

PARTRIDGE S.M.- Biochem. J. 1948, 42, p.238.

PACHORUKOW D.- Arbeit Pharmakol. Inst. Dorpat 1888, 1, p.16.

PEYRESBLANQUES J.- Sur l'emploi dans les ulcérations cornéennes pathologiques d'un nouveau cicatrisant général : l'Asiaticoside ou Madecassol Laroche Navarron. Bull. Soc. Opht. France 1959, 11.

POLONSKY M.J.- C.R. Ac. Sc. 1949, 228, p.1450; 1950, 230, p. 485, 1784; 1951, 232, p. 1878; 233, p.93 et 671 - Thèse Science Paris, 1952 - Bull. Soc. Chim. 1952, 5, p.649 et 1015; 1953, p.173

POLONSKY J., SACH E. et LEDERER E.- Sur la constitution chimique de la partie glucidique de l'asiaticoside; Bull. Soc. Chim. France 1959, 6, 880-887.

RATSIMAMANGA A.R., COSTES-SODIGNE G. (Mme), NIGEON-DUREUIL M. (Mme).- Contribution à l'étude de l'action hormonale d'un triterpène de la série des amyrines (Asiaticoside). Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie 1958, CLII, 7, 1110, 1958.

RATSIMAMANGA A.R., HALLER Ph.- 7ème congrès Int. de Pathologie comparée. Lausanne 1955, Revue de Pathologie Générale, 1956, 681, 1299.

RATSIMAMANGA A.R., NIGEON DUREUIL M. (Mme) et BOITEAU P.- Effets comparés d'un triterpène de la série des amyrines et des biostimulines dans la cicatrisation des traumatismes de la cornée. C.R. Séances Soc. Biol. 1958, CLII, 7, 1103.

RUYSSEN R., HUBLE J.- Bull. Soc. Biol. 1946, 28, p.532.

RUZICKA L.- Les prix Nobel, 1945, p.177.

THIERS H., FAYOLLE J., BOITEAU P., RATSIMAMANGA A.R.- L'asiaticoside, principe actif de "Centella Asiatica", agent initiateur du processus de bourgeonnement, première étape de la cicatrisation des ulcères cutanés. Lyon Médical 1957, 17.

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni a favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

-:-

VU

LE DOYEN

BINET

VU
et permis d'imprimer
LE RECTEUR
de l'académie de Paris

SARRAILH

VU

LE PRESIDENT DE THESE

BROUET

TABLE des MATIERES

-:-

Introduction 1

Etude historique 3

Etude Botanique 8

Etude Chimique 12

Etude Physiologique 19

Utilisation 31

Observations 34

Discussion 58

Conclusions 65

Bibliographie 66

Serment 70

Tables des Matières 71

-:-